

КАЗАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ -
ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Л.Е. Зиганшина

Казань – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Влияние психотропных препаратов на минеральную плотность костной ткани.....	16
1.2 Вторичный остеопороз и состояние тканей пародонта.....	25
1.3 Состояние зубочелюстной системы у пациентов с психиатрической патологией.....	35
1.4 Эпидемиологическое исследование риска возникновения переломов у лиц с психиатрической патологией на терапии психотропными средствами.....	41
1.5 Фармакотерапия остеопороза.....	45
ГЛАВА 2 ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
2.1 Фармакоэпидемиологическое исследование.....	58
2.2 Клинический этап исследования.....	60
2.2.1 Характеристика исследуемых групп пациентов.....	61
2.2.2 Клинические методы исследования.....	74
2.2.3 Лабораторные методы исследования.....	77
2.2.4 Статистические методы, использованные для обработки результатов исследования.....	86
2.3 Экспериментальный этап исследования.....	89
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	94
3.1 Результаты фармакоэпидемиологического исследования.....	94
3.1.1. Ретроспективный анализ стоматологических карт пациентов психиатрической клиники.....	109
3.2 Результаты клинического исследования.....	116
3.2.1 Наблюдательное (обсервационное) когортное исследование пациентов психиатрической клиники с пародонтитом, принимавших психотропные препараты.....	116
3.2.1.1 Оценка стоматологического статуса пациентов психиатрического стационара и групп сравнения.....	116
3.2.1.2 Оценка стоматологического статуса пациентов психиатрического стационара на приеме димефосфона.....	123
3.2.1.3 Оценка состояния метаболизма костной ткани пациентов психиатрического стационара и групп сравнения	125
3.2.1.4 Оценка состояния метаболизма костной ткани у пациентов психиатрического стационара на приеме димефосфона.....	131
3.2.1.5 Оценка микроэлементного статуса костной ткани у пациентов	

психиатрического стационара и групп сравнения.....	133
3.2.1.6 Оценка состояния метаболизма костной ткани у пациентов психиатрического стационара на приеме димефосфона.....	138
3.2.1.7 Результаты гистоморфометрии и оценки плотности костной ткани у пациентов психиатрического стационара и в группах сравнения.....	140
3.2.1.8 Оценка гистоморфометрии костной ткани у пациентов психиатрического стационара на приеме димефосфона.....	145
3.2.1.9 Результаты рентгенологической и ультразвуковой оценки плотности костной ткани у пациентов психиатрического стационара и в группах сравнения.....	147
3.2.1.10 Рентгенологическая и ультразвуковая оценка плотности костной ткани пациентов психиатрического стационара на приеме димефосфона...	151
3.2.2 Сравнительное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое испытание пациентов с ХГП.....	153
3.2.2.1 Стоматологический статус пациентов с ХГП и группы сравнения ..	153
3.2.2.2 Оценка биохимического статуса у пациентов с ХГП и в группах сравнения.....	156
3.2.2.3 Оценка микроэлементного статуса у пациентов с ХГП и в группе сравнения.....	159
3.2.2.4 Результаты гистоморфометрии и плотности костной ткани у пациентов с ХГП и в группе сравнения.....	163
3.2.2.5 Результаты рентгенологической и ультразвуковой оценки плотности костной ткани у пациентов с ХГП и в группе сравнения.....	167
3.3. Результаты экспериментального исследования.....	169
3.3.1 Изменение веса у крыс в эксперименте.....	169
3.3.2. Результаты биохимического исследования маркеров метаболизма костной ткани у крыс в эксперименте.....	171
3.3.3. Результаты микроэлементного статуса костной ткани у крыс в эксперименте.....	173
3.3.4. Результаты гистоморфометрии и оценки плотности костной ткани у крыс в эксперименте.....	176
3.3.5. Рентгенологическая оценка костной ткани у крыс в эксперименте....	181
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	186
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	212
ВЫВОДЫ.....	216
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	218
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	219
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	220
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	221

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	248
Приложение 1 «Суточные эквивалентные дозы нейролептиков при приеме внутри».....	252

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Среди пациентов с психиатрической патологией выявлена высокая заболеваемость тканей пародонта с прогрессирующей резорбцией альвеолярной кости [203, 243, 247]. Причиной развития воспалительно-деструктивного процесса в пародонте у данной группы пациентов большинство исследователей считают сочетанное влияние тяжести и продолжительности основного заболевания, отсутствие гигиенического ухода за полостью рта, длительную сопутствующую фармакотерапию. Одним из факторов развития хронического генерализованного пародонтита у пациентов с психиатрической патологией являются необратимые последствия вторичного остеопороза (М-80 – М-85 по МКБ-10). Кости лицевого скелета реагируют снижением минеральной плотности с развитием прогрессирующей деструкции пародонта [3,4]. Проблема остеопороза альвеолярной кости ассоциируется с резидуальной резорбцией (потеря костной ткани челюсти после естественного выпадения или удаления зубов), которая затрудняет фиксацию зубных протезов и ведет к прогрессированию заболеваний пародонта [40, 87].

Остеопороз регулярно упоминается как возможное последствие лечения антипсихотическими препаратами, повышающими концентрацию пролактина в сыворотке крови. Авторами выявлено снижение плотности костной ткани у мужчин, страдающих шизофренией и длительно лечившихся психотропными препаратами [102, 160]. Отсутствие доказанных ассоциативных связей между приемом нейролептиков, увеличивающих уровень пролактина в крови, и развитием процессов rareфикации кости объясняет, почему ВОЗ не включает в список препаратов с доказанным побочным эффектом в виде остеопороза, психотропные средства наряду с глюкокортикоидами, солями лития, антиконвульсантами, тироксином и половыми гормонами [44, 47].

По мнению многих авторов [100, 107, 203, 243], связь между пародонтитом и нервно-психическими заболеваниями является двунаправленной, т.е. как само состояние депрессии влияет на здоровье рта, так и мультибактериальная инфекция рта оказывает токсическое влияние на структуры головного мозга. Пациенты с депрессией и стрессом чаще всего имеют сниженный уровень самообслуживания из-за отсутствия мотивации, а микробиота поддесневой зубной бляшки, ассоциированная с заболеваниями пародонта, вызывает системное хроническое воспаление, постоянно выделяя в окружающие ткани воспалительные цитокины.

Исследователи отмечают, что пациентам психиатрического стационара,отягощенным хроническим генерализованным пародонтитом, в большинстве случаев врачи-стоматологи проводят удаление зубов, а не лечение воспалительно-деструктивного процесса в пародонте. В исследованиях Denis F. (2016) отмечается, что профессиональная гигиена рта у пациентов психиатрического стационара проводится в два раза реже, чем среди обычного населения без психиатрической патологии [199].

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. Остается актуальным поиск новых препаратов для лечения 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.

Степень разработанности темы исследования

Первые исследования влияния психотропных лекарственных средств на костную ткань появились после их широкого внедрения в психиатрическую практику в 80-х годах прошлого века [195, 231]. В настоящее время в клинических рекомендациях по остеопорозу (2020 г.) среди препаратов, используемых в психиатрии, вызывающих остеопоретический эффект, выделяют антидепрессанты, антиконвульсанты, препараты лития и барбитураты [44]. Нейролептики, по мнению большинства авторов, вызывают повышение уровня пролактина в крови, усиление экскреции половых гормонов и снижение ремоделирующей функции остеобластов [106, 231]. Однако сведения в литературных источниках разноречивы и носят локальный характер. Так, в Кокрейновской базе данных систематических обзоров (Cochrane Library) отсутствуют систематические обзоры при поиске по ключевым словам: *mental illness/ schizophrenic patients/ bone mineral density* (психически больные/пациенты с шизофренией/плотность костной ткани). В базах данных Pubmed, Google Scholar, eLibrary.ru и по фондам Федерального института промышленной собственности (ФИПС) найдено не более 5000 исследований на эту тему.

Связь системного остеопороза с хроническим пародонтитом широко обсуждалась как в отечественной, так и зарубежной литературе. Ведущие специалисты в области пародонтологии прослеживают эту связь [3, 4, 87] и обсуждают влияние нарушения метаболических процессов в костной ткани скелета на тяжесть течения хронического генерализованного пародонтита и длительность ремиссии. Эти исследования малочисленны и разноречивы. В базах данных Pubmed, Google Scholar, eLibrary.ru, Cochrane и по фондам ФИПС по поисковому запросу *osteoporosis/periodontitis* (остеопороз/ пародонтит) насчитывается около 15000 исследований на эту тему.

В доступной нам 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.

Цель исследования

Разработка методов фармакологической коррекции вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники, на основе анализа взаимосвязи его проявлений и состояния 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 установлена распространённость вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники на фоне приёма психотропных препаратов.

Впервые изучено остеопоретическое действие средних терапевтических доз галоперидола с анализом показателей состояния костной ткани крыс в эксперименте; показан компенсаторный эффект этидроновой кислоты при его одновременном введении с галоперидолом.

Приоритетным является факт установления 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.

В результате фармакоэпидемиологического, ретроспективного исследования впервые выявлена высокая дозовая нагрузка типичных нейролептиков и депо-препаратов при фармакотерапии пациентов психиатрической клиники, высокая частота полипрагмазии, в том числе

использование препаратов, оказывающих деструктивное воздействие на костную ткань.

Новой является установленная связь между дозой, длительностью приема психотропных препаратов и вторичным остеопорозом у лиц с психиатрической патологией; выявлены основные комбинации лекарственных средств, вызывающих нежелательные реакции в метаболизме костной ткани.

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

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

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 исследования, 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.

Внедрения результатов работы

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

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. Галоперидол в терапевтических дозах приводит к деструктивным процессам в костной ткани крыс в эксперименте. Этидроновая кислота при совместном введении с галоперидолом позволяет компенсировать отрицательное воздействие нейролептика на костную ткань у крыс.
3. 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.

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

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 приведенных 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 Минздрава России, кафедры стоматологии детского возраста ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 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).

Личный вклад автора

Автором 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.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 23 печатных научных труда, в том числе 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, издана монография.

Структура и объем диссертации

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, перспективы дальнейшей разработки темы, списка литературы. Работа иллюстрирована 38 рисунками и 34 таблицами. Библиографический указатель включает 90 отечественных и 160 зарубежных источников.

1.1 Влияние психотропных препаратов на минеральную плотность костной ткани

В настоящее время психиатрическая патология наблюдается у 1% населения в мире [12, 47]. Психические заболевания увеличивают риск развития другой соматической патологии: гипертонии, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза. По мнению большинства исследователей, остеопороз при шизофрении часто вторичный, вызванный приемом психотропного средства, потенцирующего повышение уровня пролактина [102, 119, 158, 176, 183, 187, 208, 222]. Но данный побочный эффект вызывает незаслуженно мало внимания, по сравнению, например с метаболическим синдромом [140]. Высокий уровень пролактина в крови у больных, принимающих нейролептики, обнаруживается не так уж и редко. Так, в исследованиях Meapey M. и соавторов гиперпролактинемия была обнаружена у 60% мужчин и 64% женщин. При этом, 57% мужчин и 32% женщин имели низкую минеральную плотность костной ткани, диагностированную как остеопороз [183].

Некоторые авторы отрицают связь между гиперпролактинемией и снижением плотности костной ткани [91, 158]. Анализ результатов абсорбциометрии поясничных позвонков у 102 мужчин, принимавших психотропные препараты в течение 3 лет, не выявил статистически значимой связи между уровнем пролактина и минеральной плотностью костной ткани. Другие исследователи считают, что стабильная гиперпролактинемия оказывает влияние на костную ткань только у постменопаузальных женщин, но не у мужчин [173].

Исследователи отмечают сложность определения средних значений пролактина т.к. он имеет высокую вариабельность даже в течение суток. Так, например, секреция пролактина может увеличиться при изменениях эстрогена в крови, гормонов щитовидной железы, вазоактивного интестинального пептида,

прием опиоидов, хирургические вмешательства, заболевания (эпилепсия, опоясывающий лишай), физический и психический стрессы [123].

В результате исследования костной ткани 74-х пациентов мужского пола с диагнозом шизофрения, японские ученые выделили две группы: с низким уровнем пролактина в крови и с высоким [106]. В группе с высоким уровнем пролактина, было снижено количество эстрадиола, по сравнению с группой, имеющей нормальный показатель пролактина. В группе с повышенным пролактином, была статистически значимая корреляция между длительностью лечения и плотностью костной ткани. Низкая плотность костной ткани была выявлена во всех возрастных группах больных, по сравнению с контрольной, при этом 89% всех обследованных пациентов имели гиперпролактинемию и нормальный уровень витамина D [106]. В результате другого исследования плотности костной ткани у пациентов, страдающих шизофренией, также были выявлены сходные результаты [159]. Все пациенты получали лечение антипсихотическими препаратами не менее года, в исследование были включены только лица в возрасте 19-50 лет, чтобы исключить пациентов с первичным остеопорозом, обусловленным возрастом. У мужчин (но не у женщин) минеральная плотность кости была достоверно ниже нормы в поясничной области. При сравнении степени снижения плотности костной ткани у мужчин и женщин с шизофренией выявлены достоверные половые различия. Степень плотности костной ткани положительно коррелировала с концентрацией гидрокси-витамином D₃ и индексом массы тела у больных мужчин. У женщин выявлена положительная корреляция между индексом массы тела и степенью плотности костной ткани. Лечение антипсихотическими препаратами не было связано со степенью плотности костной ткани [159].

Для лечения шизофрении широко применяются нейролептики. Нейролептики являются антагонистами дофаминовых рецепторов (расположенных в мезолимбической и стриопаллидарной системе мозга), за счет чего и реализуется их антипсихотический эффект [91, 192]. Большинство авторов [202, 218] сходятся во мнении о значительном влиянии нейролептических

препаратов на функцию передней доли гипофиза. Следствием такого воздействия, в частности, является повышение уровня пролактина крови (гиперпролактинемия) значительно превышающего допустимую норму [57].

Механизм возникновения гиперпролактинемии при применении нейролептиков можно представить следующим образом. В результате блокады D_2 -рецепторов в тубероинфундибулярной области происходит снижение уровня гипоталамического дофамина, который оказывает ингибирующее действие на секрецию пролактина лактотропными клетками гипофиза, что и приводит к неконтролируемому усилению их секреторных функций [57, 123]. Исследование на позитронной томографии выявило, что гиперпролактинемия клинически проявляется при блокаде 72% дофаминовых рецепторов [166]. Этим объясняется четкая корреляционная зависимость между уровнем пролактина и средней суточной дозой нейролептика (по хлорпромазиновому эквиваленту) в большинстве исследований.

Исследования *in vitro* выявили очень большие различия в сродстве к D_2 -рецепторам между антипсихотическими соединениями первого и второго поколений. Сродство галоперидола к D_2 -рецептору было в 100 раз выше, чем у клозапина, что объясняется различиями в скорости диссоциации (диссоциативной константе K_{off}) [166]. Несмотря на схожие показатели занятости D_2 -рецептора галоперидолом и клозапином, быстрая диссоциация клозапина от рецептора делает блокаду транзитной, позволяя эндогенному допамину стимулировать рецептор. Галоперидол, благодаря низкой константе K_{off} , остается связанным с рецептором D_2 гораздо дольше (в 100 раз), что делает невозможным преодоление блокады эндогенным дофамином [166].

Пролактин тормозит выработку гонадотропных гормонов в гипоталамусе и периферических эффект проявляется в виде снижения выработки в половых железах лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ). Гиперпролактинемия приводит к гипогонадизму, как у мужчин, так и у женщин [193, 194]. В частности, была обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем пролактина у женщин предменопаузального возраста

и значениями эстрадиола и прогестерона [171, 227]. Как известно, половые гормоны играют важную роль в развитии и созревании скелета, а также в поддержании баланса костной ткани. Возможно, при гиперпролактинемии ключевым моментом в патогенезе остеопороза является дефицит эстрогенов у женщин и андрогенов у мужчин [102, 141].

Эстрогены и андрогены играют важную роль в регуляции костной резорбции. Эстрогены предотвращают резорбцию костной ткани путем подавления активности остеокластов, находящихся на стадии ранней дифференцировки. Механизм действия андрогенов на костную ткань в настоящее время активно изучается, возможно, их влияние на другие ткани-мишени связано с воздействием на ростовые факторы [78].

Изменение уровня половых гормонов и их связь с уровнем пролактина у пациентов с психиатрической патологией отмечалась многими авторами [153, 249]. Так британские исследователи измерили минеральную плотность костной ткани, уровень пролактина в крови и половых гормонов у женщин в предменопаузальном возрасте [183, 194]. Всех обследованных разделили на две группы: в первой (26 чел.) были пациентки принимавшие нейролептики, увеличивающие уровень пролактина; во второй группе (12 чел.) больные на терапии оланзапином. Первая группа была дополнительно разделена на две подгруппы: проходивших лечение типичными нейролептиками (13 чел.) и атипичными (13 чел.). В результате, в группе пациенток, принимавших увеличивающие пролактин нейролептики, плотность костной ткани была снижена, по сравнению с группой больных на терапии оланзапином. Высокий уровень пролактина при этом коррелировал с гипогонадизмом и низкими показателями минеральной плотности кости. В подгруппе пациенток, лечившихся атипичными нейролептиками, отмечался повышенный уровень пролактина, низкий – половых гормонов и остеопения (по сравнению с аналогичными показателями в подгруппе больных, принимавших типичные нейролептики) [194]. В другом исследовании потеря костной массы у пациентов мужского пола, принимавших «пролактин-увеличивающие» нейролептики, коррелировала с

уровнем тестостерона в крови [183]. Но при этом указывалось, что уровень тестостерона коррелировал только с потерей костной массы в поясничных позвонках. В шейке бедренной кости такой связи с уровнем тестостерона не наблюдалось. Не было и какой-либо взаимосвязи уровня тестостерона со значением пролактина в крови, эстрадиола, прогестерона и гормонами щитовидной железы. Низкий уровень эстрогена у женщин и тестостерона у мужчин, при высоком уровне пролактина в крови, были обнаружены и при другом исследовании [189]. Причем эта взаимосвязь была более выражена среди пациентов с психиатрической патологией, по сравнению со здоровой популяцией.

Лечение клозапином и галоперидолом изменяло уровень гормона тестостерона у подопытных крыс в эксперименте Samadi A. (2019). Средние значения тестостерона в обеих группах клозапина (1,00-0,58) и галоперидола (0,65-0,62) были ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,003$). Результаты гистоморфометрического анализа также показали уменьшение размера яичек и снижение массы андрогензависимых органов у крыс, получавших лекарственные препараты [139]. По данным многих авторов, у мужчин гиперпролактинемия может привести к снижению уровня тестостерона. Увеличение пролактина препятствует секреции гонадолиберина из гипоталамуса, что приводит к ингибированию ЛГ и ФСГ из гипофиза, снижению выработки тестостерона в яичках [175]. Гиперпролактинемия у мужчин может протекать бессимптомно или проявляться гинекомастией, галактореей, эректильной дисфункцией, снижением полового влечения, олигоспермией, бесплодием или снижением минеральной плотности костной ткани [56, 160].

В исследованиях [183] отмечается более высокая доза нейролептиков у пациентов, имевших гиперпролактинемию, по сравнению с больными с более низкими значениями пролактина. Пациенты с гиперпролактинемией получали более одного нейролептика и часто - депо-препараты. По средней суточной дозе все больные были разделены на две группы: 1-я – с средней суточной дозой менее 300 мг в день (по хлорпромазиновому эквиваленту) и 2-я – более 300 мг в день. Во 2-ой группе было выявлено большее количество больных с

гиперпролактинемией и потерей костной массы [183].

Некоторые исследователи выявили, что наибольший риск остеопороза вызывают депо-препараты или нейролептики пролонгированного действия [195].

У пациенток молодого возраста (средний возраст – 38 лет), принимавших в течение года нейролептики, увеличивающие уровень пролактина (рисперидон, амисульпид и депо-нейролептики) без специального лечения остеотропными препаратами происходило существенное снижение минеральной плотности костной ткани [183]. Снижение костной массы у пациентов с психиатрической патологией, принимавших нейролептики более 10 лет, коррелировало с дозой препарата [183]. В другом исследовании уровень пролактина с дозой препарата не коррелировал. При этом концентрация пролактина в плазме крови существенно увеличивалась при терапии амисульпидом, меньше – рисперидоном. Временное увеличение уровня пролактина наблюдалось и при лечении кветипином и оланзапином. Автор отмечает высокую вариабельность концентрации пролактина, в зависимости от сопутствующей медикаментозной терапии, психоэмоционального состояния респондентов и других факторов [149].

Другие ученые обнаружили остеопоретическое действие рисперидона [124, 221]. Они исследовали минеральную плотность костной ткани (МПКТ) у женщин в предменопаузальном возрасте, больных шизофренией. В течение двух лет одна группа исследованных лечилась рисперидоном, а другая – оланзапином. Пациентки на терапии рисперидоном имели более низкий уровень МПКТ, высокий титр пролактина в крови, чем у женщин, лечившихся оланзапином. При этом МПКТ при терапии рисперидоном, коррелировал с концентрацией дезоксипиридинола в моче ($r=0,73$) [221].

Большинство исследований последних лет свидетельствуют об остеопоретическом действии антидепрессантов [210]. Так, Mezuk В. и другие, наблюдали изменение плотности костной ткани среди мужчин и женщин с депрессией в течение 23 лет. Была выявлена линейная регрессия плотности костной ткани от возраста, пола, приемом алкоголя, курением, уровня кальция в крови, весом тела, уровнем физической активности и приемом антидепрессантов.

Зависимость между приемом антидепрессантов и плотностью костной ткани была выявлена только у женщин. Авторы сделали выводы о необходимости оценки рисков при назначении антидепрессантов женщинам в постменопаузе [130]. Другое крупное исследование, проведенное японскими учеными в рамках национальной программы по охране здоровья (Third National Health and Nutrition Examination Survey) в период с 1988 по 1994 год, свидетельствует об отсутствии значимых взаимосвязей между приемом антидепрессантов и МПКТ у обследованных ими женщин [170].

В настоящее время используются для лечения депрессивных расстройств различные по химической структуре виды антидепрессантов: трициклические антидепрессанты (ТАД) и ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Среди трициклических антидепрессантов, только у амитриптилин было выявлено повышение риска переломов у пациентов психиатрического стационара. Ингибиторы обратного захвата серотонина реже демонстрировали повышение риска падений, которые были наиболее вероятны в первые 14 дней приема препаратов. При совместном приеме СИОЗС с трициклическими антидепрессантами вероятность падений достоверно увеличивалась [242]. По данным другого автора, риск переломов у женщин, принимавших антидепрессанты, бензодиазепины и наркотики, увеличивался на 23-77%. При этом, среди женщин с установленным диагнозом «остеопороз», риск переломов увеличивался на 16%. Использование в течение 3 лет вышеуказанных препаратов, увеличивал риск переломов более чем на 80% [216]. Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов, принимавших СИОЗС, было выявлено и в исследованиях Diem S.J. и др. У женщин, находившихся на терапии СИОЗС минеральная плотность кости была снижена на 0,82%; у пациенток, принимавших только ТАД – меньше на 0,47%, по сравнению с контрольной группой [241]. Таким образом, большинство авторов считают прием антидепрессантов фактором риска развития снижения минеральной плотности костной ткани.

Herran A. и коллеги (2000) сравнили маркеры костного метаболизма между первыми эпизодами депрессивных расстройств у пациентов с психиатрической

патологией и контрольной группой. При этом обнаружили, что маркеры костного метаболизма (остеокальцин, концевые телопептиды) увеличены у больных, по сравнению с контролем [154]. Они также отметили, что ряд гормонов, стимулирующих функцию остеокластов (паратиреоидные гормоны) были изменены также в группе пациентов, страдающих депрессиями [154].

Kahl K. и другие (2005) описывают увеличение значений С-телопептидов, остеокальцина, кортизола, фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6, среди больных с тяжелыми депрессиями и биполярными расстройствами, по сравнению с контролем [164]. Altindag O. (2007) в своем исследовании также обнаружил увеличение кортизола и С-телопептида в плазме крови больных депрессиями и неврозами, по сравнению с контролем [99]. Автор выявил достоверную зависимость между изучаемыми параметрами: у женщин с высоким уровнем кортизола в крови была достоверно снижена МПКТ поясничных позвонков.

Депрессивные расстройства часто связаны с общим ухудшением здоровья и изменением образа жизни, что способствует физическим осложнениям в виде снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Депрессии часто связаны с курением [56], которое способствует снижению количества эстрогена и нарушением всасывания кальция в кишечнике [165], что также приводит к снижению МПКТ. Депрессии неразрывно связаны с увеличением потребления алкоголя, его хроническое злоупотребление снижает активность деления клеток организма и нарушает их нормальное функционирование, что также приводит к снижению МПКТ [111, 122]. Депрессии также связаны и гиподинамией, что является одним из ключевых факторов в развитии остеопороза [172]. Также давно известна ассоциация между депрессией и индексом массы тела, который коррелирует с МПКТ [128]. Объясняется эта связь двумя механизмами: жировые клетки синтезируют эстроген, который стимулирует образование костной ткани, во-вторых жировая ткань повышает сопротивляемость скелета к физическим нагрузкам и стимулирует активность остеобластов [172]. Многие исследования демонстрируют, что эффект антидепрессантов на костный метаболизм зависит от исходного состояния половых гормонов. Так, ежедневные инъекции флуоксетина

(СИОРС) мышам увеличивало активность остеокластов, по сравнению с контролем. Но данный эффект отсутствовал у мышей, которым дополнительно вводили эстроген [113].

Соли лития, широко применяющиеся для лечения психических расстройств, также могут вызывать гиперпаратиреодизм. При длительной терапии солями лития было зафиксировано снижение уровня тиреоидных гормонов, который клинически проявлялся гипотиреодизмом и признаками зоба щитовидной железы [141]. По некоторым данным, соли лития угнетают выработку в щитовидной железе L-тироксина [187].

Zamani A. исследовал плотность костной ткани в поясничных позвонках у пациентов с психиатрической патологией, принимавших соли лития. У данной группы пациентов было обнаружено снижение плотности костной ткани в поясничных позвонках на 4,5%, в шейке бедренной кости – на 5,3%, по сравнению с контрольной группой. Также у пациентов с психиатрической патологией был зафиксирован низкий уровень тартрат резистентной кислой фосфатазы (ТРКФ) в крови, остеокальцина и С-телопептида, общий уровень кальция, паратиреоидного гормона, по сравнению с контрольной группой. В связи с этим, авторы сделали вывод о риске возникновения вторичного остеопороза у пациентов с психиатрической патологией, постоянно принимающих соли лития [248]. Негативное воздействие солей лития на костную ткань, некоторые авторы связывают с его воздействием на гликопротеид, входящий в состав сигнальной системы в некоторых видах клеток [112, 242].

Профилактика остеопороза в настоящее время является приоритетным направлением здравоохранения большинства стран мирового сообщества. ВОЗ считает необходимой разработку глобальной стратегии контроля заболеваемости остеопорозом, выделяя в качестве главных следующие направления: профилактику, скрининговое обследование, лечение, обучение специалистов здравоохранения. К сожалению, исследователями не представлены комплексные диагностические программы, позволяющие оценить все факторы риска развития остеопороза у пациентов с психиатрической патологией, не предложены меры

профилактики и способы фармакологической коррекции выявленных нарушений. Изучению данных вопросов и посвящена дальнейшая исследовательская работа.

1.2 Вторичный остеопороз и состояние тканей пародонта

В настоящее время остеопороз определяют как метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани, осложнением которого являются переломы при минимальной травме [78]. «Вторичный остеопороз – это остеопороз, который развивается вследствие серьезной сопутствующей соматической патологии (в том числе, эндокринных заболеваний) или приема лекарственных средств» [44].

Кости лицевого скелета реагируют снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с развитием прогрессирующей деструкции тканей пародонта. Остеопоретические изменения, возникающие в различных участках скелета, затрагивают и костную ткань зубочелюстной системы, приводя к значительному увеличению частоты заболеваний пародонта. По данным большинства клинических исследований [22, 26, 48, 85] имеется значительная ассоциация между состоянием челюстных костей и состоянием скелета. В стоматологии проблема остеопороза ассоциируется с резидуальной резорбцией альвеолярной кости (потеря костной ткани челюсти после естественного выпадения или удаления зубов), которая препятствует имплантации, затрудняет фиксацию зубных протезов и ведет к прогрессированию заболеваний пародонта.

В последние годы к проблеме системного остеопороза проявляют внимание врачи-стоматологи [5, 19, 24, 143, 238]. Основной задачей в лечении хронического генерализованного пародонтита является предотвращение убыли костной ткани и замедление потери зубов. Исследователи-стоматологи не пришли к единому мнению о связи минерального обмена костной ткани с заболеваниями пародонта [19, 64, 143]. Но большинство авторов согласны с выводами о целесообразности назначения препаратов кальция, витамина D и антирезорбтивных препаратов для лечения пародонтита.

Рентгенологическая картина состояния костной ткани челюстных костей при возрастных изменениях изучена достаточно хорошо. Минеральный компонент нижней челюсти уменьшается с возрастом, причем у женщин этот процесс протекает активнее, чем у мужчин [3, 13, 238].

На протяжении длительного периода патологические процессы в альвеолярном отростке рассматривали изолированно от состояния КТ опорного скелета. В то же время Атрушкевич В.Г. и соавторами (2007) было отмечено, что системный остеопороз, вызванный дефицитом эстрогенов у женщин в климактерическом периоде, также активно влияет на зубочелюстную систему [5]. Это проявляется в снижении высоты вершин межзубных перегородок, появлении очагов остеопороза в теле нижней челюсти, уменьшении минеральной насыщенности, плотности альвеолярного отростка, выявляемых методом денситометрии в программах компьютерной томографии. Взаимосвязь состояния метаболизма альвеолярной кости и костной системы организма изучали и в ряде других работ [132, 205].

В работах Поворознюка В.В. и Мазура И.П. (2005) отмечено, что при заболеваниях пародонта первоначальное поражение возникает в альвеолярном отростке челюстей как локализованный участок, а воспалительная фаза поражения тканей пародонта наступает лишь после резорбции межальвеолярных перегородок [73].

В исследованиях Aspalli S.S. проведен клинический осмотр полости рта 100 пациентов с диагностированным остеопорозом и 100 человек контрольной группы [203]. Определялся гигиенический индекс, пародонтальный индекс, глубина зубодесневого прикрепления и потеря зубного прикрепления (clinical attachment loss (CAL-индекс)). Была выявлена отрицательная корреляционная зависимость между Т-показателем плотности костной ткани и глубиной зубодесневого прикрепления, CAL-индексом. Brennan R.M. и др. исследовали корреляционную зависимость плотности костной ткани в различных участках скелета и потерей зубного прикрепления (CAL-индекс). Наибольшая связь CAL-индекса была выявлена с минеральной плотностью костей предплечья [126].

Многие авторы отмечают, что остеопороз может служить сопутствующим фактором риска, который усугубляет течение пародонтита. Так, утяжеление воспалительного процесса в тканях десны у женщин в постменопаузе отмечали многие исследователи [24, 133, 215]. Jabbar S. и соавторы (2011) выявили у женщин с большим количеством твердых зубных отложений и низкой минеральной плотностью костной ткани увеличение индекса зубного прикрепления (CAL-индекс).

Существует большое количество исследований, демонстрирующих сильную отрицательную корреляционную зависимость между потерей зубного прикрепления и минеральной плотностью костной ткани [206, 209, 213]. Другие исследователи приводят данные о прямой корреляционной зависимости между потерей зубного прикрепления и потерей зубов, но отсутствием статистически значимой зависимости между CAL-индексом и минеральной плотностью костей поясничного отдела позвоночника и шейкой бедренной кости [133]. Также Moeintaghavi A. (2013), изучил минеральную плотность костной ткани у 60 женщин постменопаузального возраста. На основе полученных данных они были разделены на три группы – с диагностированным остеопорозом, остеопенией и нормальной костной тканью. У всех исследуемых были определены глубина зубодесневых карманов, индекс зубного прикрепления (CAL-индекс) и количеством отсутствующих зубов. В результате анализа полученных данных, не было выявлено статистически значимых связей между остеопорозом и исследуемыми параметрами состояния тканей пародонта [146].

Esfahanian V. и соавторы (2012) провели анализ 17 научных обзоров о связи между остеопорозом и заболеваниями пародонта. В 11 обзорах продемонстрирована положительная взаимосвязь между ними, а в 6 – ее полное отсутствие [142]. Некоторые авторы отмечают наличие ошибок в клинических исследованиях, это - недостаточное количество наблюдений, неправильная статистическая обработка, анализ только клинических проявлений заболеваний пародонта без достоверной научной базы [229].

Guiglia R. и соавторы (2013) считают, что снижение минеральной плотности костной ткани скелета также приводит к истончению трабекул губчатого вещества челюстных костей. В процессе постоянной вертикальной нагрузки вдоль оси зуба, появляется истончение и разрушение кортикальной пластинки альвеолярного отростка в зубодесневом кармане. В результате появляется возможность для контаминации бактериальной микрофлоры из полости рта. Патогенные микроорганизмы нарушают нормальный гомеостаз в зубодесневой борозде, выделяют медиаторы воспаления, индуцирующих активацию остеокластов [205]. Таким образом, системный остеопороз может быть общим фактором, осложняющим течение пародонтита, но не определяющим его возникновение, т.к. развитию пародонтита способствует сочетание нескольких этиопатогенных факторов, в первую очередь патогенной микрофлоры [4].

Островская Л.Ю. (2015) с соавт. провела исследование ХГП у пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Автором выявлено, что ХГП у пациенток с системным остеопорозом и у женщин с нормальной МПКТ, тяжесть воспалительно-деструктивных изменений в пародонте не имеет статистически значимых различий. При оценке рентгенологической картины ХГП на фоне постменопаузального остеопороза, авторы отмечают, что резорбция носила генерализованный характер, равномерно в области всех зубов. Авторам сделан вывод, что «остеопороз не может быть определяющим фактором в формировании заболеваний пародонта, но при уже имеющемся воспалительно-деструктивном поражении пародонта может служить триггером рецидивирования и прогрессирования заболевания» [71].

Darcey J.I. и соавторы (2013) провели исследование минеральной плотности костной ткани у 348 женщин от 45 до 70 лет в постменопаузе. Были обследованы следующие параметры - курение в анамнезе, глубина патологических зубодесневых карманов, индексы кровоточивости и зубного камня. У 91% обследованных был выявлен остеопороз. Но не было выявлено значимых корреляционных зависимостей между остеопорозом и изученными факторами.

Сделан вывод о том, что остеопороз является независимым фактором риска в развитии хронической патологии тканей пародонта [238].

Dodd D.Z. и соавторы провели обзор статей в электронных медицинских ресурсах по поисковым запросам «остеопороз», «пародонтальные заболевания», «потеря альвеолярной части кости», «дефицит эстрогена», «потеря зубов» и «постменопаузальный остеопороз». В 4 из 5 клинических обзорах была подтверждена связь между остеопорозом и пародонтитом. В 20 из 25 статьях также подтверждалось наличие данной связи. Авторы считают, что данные научных исследований свидетельствуют скорее о наличии данной связи, но требуется большее количество хороших клинических обзоров с доказательной базой [133].

Остеопороз и пародонтит имеют общие факторы риска, такие как нарушения гормональной регуляции метаболизма костной ткани, отрицательный эффект при дефиците витамина D и кальция, негативное воздействие курения и приема алкоголя [243]. С возрастом накопление окислительного стресса и клеточное старение приводят к прогрессированию остеопороза и обострению пародонтита [247].

Существует много исследований, показывающих связь женского полового гормона эстрогена как на развитие остеопороза, так и на состояние тканей пародонта. Дефицит эстрогена у женщин в менопаузе является основным фактором в развитии остеопороза, принят даже термин «постменопаузальный остеопороз» [78]. И в то же время заместительная гормональная терапия (ЗГТ) у женщин улучшает плотность костей нижней челюсти, уменьшает кровоточивость десен и количество зубов, потерянных из-за пародонтита [212]. Эти результаты предполагают потенциальную роль дефицита эстрогена в заболеваниях пародонта. Таким образом, можно сделать вывод об аналогичном механизме регуляции гормонов при патогенезе остеопороза и пародонтита.

Yu B. и др. (2022) проанализировали клинические исследования, опубликованные между 1996 и 2000 годами, и пришли к выводу, что потеря альвеолярной кости находится в обратной корреляции с минеральной плотностью

костной ткани. Роль остеопороза, как фактора риска пародонтита, была признана среди большинства зарубежных исследователей [247]. Повышенный уровень воспалительных цитокинов и активация передачи RANK-RANKL приводят к разобщению ремоделирования кости, способствуя остеокластической резорбции кости и одновременно нарушая остеогенную активность. Таким образом, гомеостатический дисбаланс костей, вызванный воспалением, считается общей чертой и механистической связью между остеопорозом и пародонтитом [247].

Существует теория о возрастной усталости костной ткани альвеолярного отростка челюстей. Когда в результате хронической окклюзионной травмы возникают «микротрещины». С возрастом, на фоне замедления обменных процессов в костной ткани, возникает остеопения и увеличивается процесс «износа» в челюстных костях. Тем самым возникает предпосылка к инфекционному поражению костной ткани при хроническом пародонтите. Порозная кость быстрее поддается литическому действию пародонтопатогенной микрофлоры, а нарушение ремоделирования костной ткани приводит к отсутствию репаративного остеогенеза [181].

Многие исследователи высказывали предположения о воспалительной природе обоих заболеваний. Хотя считается, что остеопороз не связан с воспалением, однако при нем обнаружено повышенные уровни провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6 и TNF- α (фактора некроза опухоли), которые считаются остеокластогенными цитокинами, индуцирующими резорбцию кости. Среди этих цитокинов уровень IL-6 коррелирует с минеральной плотностью костей [234]. При очаговом воспалении при пародонтите также в окружающие ткани выделяются те же типы цитокинов, которые могут высвобождаться в систему крово- и лимфообращения, вызывая каскад иммуновоспалительных реакций, оказывая широкое влияние на организм в целом [6].

Особое значение при патологии костной системы (osteopenii, остеопорозе) придается таким макро- и микроэлементам, как кальций, магний, марганец, медь, цинк. «При этом медь, марганец и цинк являются кофакторами ферментов,

ответственных за синтез коллагена и гликозаминогликанов, и непосредственно участвуют в синтезе костного матрикса» [74].

Роль микроэлементов в метаболизме костной ткани, их дисбаланс при развитии остеопороза, активно изучались в отечественной и зарубежной литературе. Имеется ряд исследований, демонстрирующих дефицит ряда микроэлементов в сыворотке крови у пациентов с остеопорозом [96, 145, 228, 235]. Так, Zheng J. и соавторы (2014) провели поиск по всем статьям, проиндексированным в PubMed и опубликованным до мая 2014 года, на предмет связи между уровнем цинка, меди и железа в сыворотке крови и остеопорозом. Проведенный анализ данных показал, что у пациентов с остеопорозом уровень Zn, Cu и Fe в сыворотке крови был ниже, чем у здоровых людей в контрольной группе [179].

Mahdavi-Roshan M. (2015) определяли уровень меди, магния, цинка и кальция в сыворотке крови у женщин в постменопаузе с остеопорозом и остеопенией на основании показателей Т-критерия шейки бедренной кости и результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Результаты исследования показали, что у женщин с остеопорозом с и остеопенией средние уровни цинка ($P = 0,001$) и меди в сыворотке крови ($P = 0,000$) были значительно ниже нормы, и у 40,4% пациенток наблюдался дефицит магния в сыворотке крови, по сравнению с контрольной группой. Статистически значимых различий между остеопенической и остеопоротической группами в отношении уровня меди, кальция, магния и цинка в сыворотке крови не наблюдалось [180].

В исследованиях последних лет активно изучается роль микроэлементов при развитии остеопороза и необходимости дополнительного поступления их с пищей. Costa NS. и соавторы (2024) считают, что такие важные элементы, как медь, железо, селен, марганец и цинк, с помощью различных механизмов могут укреплять МПК и предотвращать начало заболевания благодаря своим защитным эффектам. Следовательно, необходимо минимальное ежедневное потребление этих микроэлементов для пациентов, проходящих лечение препаратами, индуцирующими остеопороз, поскольку различные механизмы, регулирующие

действие микроэлементов Cu, Fe, Mn, Se и Zn, способствуют ремоделированию костей [134]. Исследователи считают, что антирезорбтивное действие микроэлементов и минералов связано с ингибированием остеокластогенеза. Выявлено, что влияние микроэлементов и минералов на здоровье костей оказалось дозозависимым: низкие дозы способствовали остеогенному эффекту, в то время как высокие дозы оказывали противоположные эффекты, которые способствовали резорбции кости и нарушению костеобразования [225].

Изучено содержание кальция, фосфора, марганца, железа, меди и цинка в образцах костной ткани у 51 пациента пожилого возраста с переломом проксимального отдела бедренной кости методом энергодисперсионной рентгенофлуоресценции (ЭДХ). Результаты показали, что концентрации марганца, меди и цинка в губчатой кости были значительно выше в группе без остеопороза, чем в группе с остеопорозом. При этом, высокая концентрация цинка в костях отрицательно коррелировала с остеопорозом. Авторы исследования сделали вывод о том, что марганец, медь и цинк играют важную роль в минерализации и обмене веществ в костях. Цинк может быть наиболее тесно связан с остеопорозом и играть ключевую роль в метаболизме костной ткани и поддержании объема костной массы [110]. Rondanelli M. высказал предположение, что недостаточное потребление цинка (менее 3 мг/сут) может быть фактором риска переломов и развития остеопении и остеопороза [101].

Ceylan M.N. с соавторами (2021) было проведено систематическое исследование 2899 статей в базах PubMed, WoS и Scopus до февраля 2020 года по ключевым словам: отклонения уровня цинка в сыворотке крови, потребления цинка с пищей/добавки цинка (мг/день) и маркеры костного обмена. Проведенный анализ выявил, что уровень цинка в сыворотке крови был достоверно ниже у пациентов с остеопорозом по сравнению с контрольной группой ($p=0,0002$). Дополнительный прием цинка с пищей был эффективен в отношении шейки бедренной кости ($p<0,0001$) и поясничного отдела позвоночника ($p<0,05$) и минеральной плотности костной ткани (МПК). При корреляционном анализе данных, полученных из всех включенных исследований,

уровень остеокальцина в сыворотке крови ($p=0,0106$, $r = 0,9148$) коррелировал с уровнем цинка в сыворотке крови [121].

Микроэлементный состав костной ткани находится в зависимости от экзогенных и эндогенных факторов. Эндогенные факторы обусловлены генетически и обмен микроэлементов обусловлен физиологическим взаимодействием различных систем организма. Экзогенные факторы зависят от состояния окружающей среды, зоны проживания индивидуума и характера питания. Крымова Т.Г. и др. (2007) считают, что питание является основным по значимости фактором, определяющим поступление микроэлементов в организм человека и их дальнейшее распределение, включение в обменные процессы и постепенное накопление в костной ткани [49]. Так, выявлено, что накопление стронция в почве и растениях идет значительно больше, чем в тканях животных. Поэтому, если в рационе человека преобладает растительная пища, то стронция в организм поступает больше, чем у тех, кто чаще питается животной пищей. Соответственно, в костной ткани идет накопление кальция и меньшее количество стронция. Та же картина наблюдается с распределением цинка, в животной пище его содержится большее количество. Концентрации Zn в костной ткани, по сравнению с другими типами тканей и органами очень велики, особенно интенсивное накопление Zn наблюдается в местах наиболее интенсивного роста скелета [49].

Стронция ранелат в настоящее время активно используется для лечения остеопороза, во многих исследованиях отмечается положительный эффект лечения на минеральную плотность костной ткани [232], снижая риск переломов как позвоночных, так и невертебральных переломов (включая проксимальный отдел бедренной кости) у широкого круга пациентов [116].

При этом, в исследованиях Сетко А.Г. (2004 г.) выявлено, что в костной ткани пациентов с перенесенным переломом проксимального отдела бедренной кости и низкой МПКТ, выявляется накопление токсичных микроэлементов, таких как свинец и стронций. Количество свинца было увеличено в 1,3 раза, а стронция на 13%, по сравнению с контрольной группой [80]. Автор считает, что накопление

данных микроэлементов связано с антропогенным фактором и загрязнением окружающей среды. Накопление в костной ткани остеотропных микроэлементов свинца и стронция, являющихся антагонистами жизненно важного кальция, приводит к его замещению и к выраженной потере костной массы. Также автором выявлено увеличение содержания марганца у пациентов с низкой МПКТ в 3,2 раза. Превышение дозы эссенциальных микроэлементов в организме, превышающих физиологическую концентрацию, приводит к патологическому токсико-фармакологическому воздействию [80]. Поступая в организм из окружающей среды, данные вещества могут активно накапливаться, распределяться во внутренних органах, в том числе в костной ткани.

В работах Тимофеевой Л.В. (2009) был выявлен дисбаланс микроэлементов костной ткани альвеолярного отростка челюстей при воспалительно-дистрофическом процессе в тканях пародонта. Определялось значительное снижение уровня кальция, т.к. под воздействием воспалительных цитокинов происходило разрушение кристаллической решетки гидроксиапатита. При этом содержание стронция в костной ткани достоверно увеличивалось. При вымывании кальция из костной ткани стронций встраивается в гидроксиапатит, однако последний костной тканью не удерживается и в результате происходит её деминерализация [84]. Снижение содержания меди при хроническом пародонтите приводит к нарушениям работы ферментной системы цитохромоксидазы и сукцинатдегидрогеназной системы, что приводит к «старению» митохондрий клетки и приводит к гибели остеобластов. Также было выявлено снижение содержания цинка в костной ткани, что отражается на активности щелочной фосфатазы, стимулирующей дифференцировку остеобластов. Автор делает вывод о необходимости активного замещения микроэлементов в организме в период обострения хронического пародонтита [84].

Существует несколько перспективных направлений при ведении пациентов как с остеопорозом, так и с пародонтитом. Одновременное лечение обоих заболеваний может иметь положительный синергетический эффект для улучшения результатов междисциплинарной помощи. Необходимы дальнейшие

исследования, для разработки протоколов лечения воспалительно-деструктивного процесса в челюстных костях на фоне системного остеопороза. Фармакологическая коррекция нарушения минерального обмена в костной ткани, является актуальной проблемой широкого ряда медицинских специальностей.

1.3 Состояние зубочелюстной системы у пациентов с психиатрической патологией

Значительные изменения биохимических, функциональных и морфологических показателей состояния тканей пародонта у пациентов с психиатрической патологией отмечалось многими авторами. Причинами назывались: отсутствие ухода за полостью рта, особенно при ухудшении течения психического заболевания [79] изменения минерально-белкового состава слюны и ее кислотности, снижение силы жевательного давления и нарушение механизмов поддержания трофики тканей пародонта, что приводит к микроциркуляторным нарушениям в них [53]. Все эти факторы неблагоприятно сказываются на состоянии тканей пародонта, значительно увеличивают риск обострения воспалительно-деструктивного очага инфекции, а побочные эффекты психотропных препаратов способствуют распространению и утяжелению патологического процесса.

В отечественной и зарубежной литературе встречаются немногочисленные данные о состоянии тканей пародонта у пациентов с психиатрической патологией [10, 36, 50, 90, 97, 192]. Авторами отмечается высокая заболеваемость тканей пародонта с прогрессирующей резорбцией альвеолярной кости [83, 191, 197]. Высказывалось мнение, что на развитие патологического процесса в пародонте оказывают влияние тяжесть и продолжительность основного заболевания, отсутствие ухода за полостью рта. Заболевания пародонта чаще встречается у больных с непрерывным неблагоприятным течением болезни и развившимся слабоумием (92,4%), чем у больных с периодически благоприятным течением (70,6%) [79].

В отечественной литературе отсутствуют клинические исследования о состоянии тканей пародонта на фоне системного остеопороза у пациентов с психиатрической патологией. В зарубежной литературе данный вопрос отражен достаточно широко. Так, в работах Yoko Numoto (2000), было проанализировано влияние нескольких факторов на связь остеопороза с потерей зубов у женщин с интеллектуальным отклонением в возрасте от 20 до 50 лет. Проанализированы такие факторы как возраст, нозологическая форма заболевания, индекс массы тела, курение, проживание (в стационаре или на дневной форме лечения), частота лечения у врачей стоматологов, наличие сопутствующей патологии, регулярность гигиены полости рта. У 27 пациенток было выявлено наличие глубоких пародонтальных карманов, глубиной более 8 мм, подвижность зубов 1-2 степени. Минеральная плотность костной ткани у пациенток с интеллектуальными нарушениями была меньше, чем в группе женщин аналогичного возраста без нарушений. Автор делает вывод о большей частоте встречаемости данной патологии у лиц с психическими нарушениями, но не связывает ее с потерей зубов. Большинство обследованных отвергали стоматологическую помощь, пренебрегали гигиеной полости рта. Пациентки, находившиеся на стационарном лечении, имели более неудовлетворительные показатели гигиены, чем проходившие лечение в дневном стационаре. Только 12% обследованных принимали лекарственные препараты, в основном противоэпилептические, и существенных различий между больными, их не принимавшими, выявлено не было [178]. Автор сделал вывод о том, что остеопороз является независимым фактором риска в развитии периодонтальных заболеваний.

В исследованиях Ну КФ. с соавторами (2019) с помощью метода линейной регрессии определялась связь между кариесом зубов и приемом нейролептиков и других препаратов [103]. В исследование включались пациенты с впервые диагностированной шизофренией, наблюдение осуществлялось в течение 1 года. Из 3610 пациентов с впервые диагностированной шизофренией у 2149 (59,5%) было выявлено увеличение частоты пролеченного кариеса зубов. Регрессионный анализ выявил, что молодой возраст, женский пол, высокий доход, уже наличие в

анамнезе кариеса зубов, прием нейролептиков первого поколения и гипотензивных средств, являются независимыми факторами риска развития кариеса зубов у пациентов с шизофренией. Гипосаливация, побочный эффект нейролептиков первого поколения и гипотензивных средств, был связан с повышенным риском развития рецидива кариеса зубов. Однако повышенное слюноотделение при приеме нейролептиков первого поколения не влияло на увеличение случаев впервые выявленного кариеса зубов. Эти результаты свидетельствуют о том, что клиницисты должны обращать внимание на вышеупомянутые факторы риска развития кариеса зубов у пациентов с шизофренией, особенно при назначении таким пациентам нейролептиков первого поколения и гипотензивных средств [103].

В исследовании Arnaiz A. с соавторами (2011) проведена оценка влияния основного заболевания на здоровье полости рта у амбулаторных пациентов с шизофренией, по сравнению с пациентами без психиатрической патологии. В обеих группах оценивались индекс КПУ и пародонтальный индекс (СРITN). Для оценки психиатрических симптомов использовалась шкала положительных и отрицательных синдромов (PANSS). Авторы выявили, что пациенты с обострением шизофрении имели больше разрушенных зубов, чем контрольная группа (4,39 и 0,72 соответственно), отсутствующих зубов (5,66 и 1,5), индекса КПУ (13,51 и 7,8), СРITN (2,32 и 1,04). Возраст и табакoзависимость влияли на состояние полости рта в обеих группах (при обострении и ремиссии шизофрении), но даже при учете влияния этих факторов состояние полости рта пациентов было хуже, чем в контрольной группе [109].

В исследованиях Urien L. (2024) отмечается более высокий уровень кариеса и заболеваний пародонта у пациентов с психиатрической патологией. Авторы указывают, что вызванная лекарствами ксеростомия, является важным фактором ухудшения здоровья полости рта. Риск возникновения сухости во рту повышается при одновременном назначении нейролептиков и антихолинэргических препаратов, при этом антимикробная активность некоторых нейролептиков может оказывать влияние на микробиоту полости рта, способствуя изменению ее

состава. В исследовании отмечалось, что ксеростомия чаще всего регистрировалась при приеме кветиапина и оланзапина, в то время как клозапин чаще вызывал гиперсаливацию [184].

Большое количество исследователей считает гипосаливацию ключевым фактором в развитии заболеваний пародонта и твердых тканей зубов у пациентов психиатрического стационара [148, 197, 239]. Так в работах Eltas A. и соавторов (2013) оценивали состояние полости рта между группами пациентов на приеме препаратов, вызывающих ксеростомию и пациентами, которые принимали лекарства, вызывающие сиалорею, чрезмерное выделение слюны. При этом было выявлено, что индекс зубного налета и кровоточивости при зондировании были достоверно выше в группе пациентов на приеме препаратов, вызывающих ксеростомию. При этом, показатели глубины пародонтального кармана, уровня клинического прикрепления (CAL) и индекс КПУ существенно не различались в двух группах согласно статистическим результатам ($p > 0,05$). Исследователи пришли к выводу, что существует высокий риск заболеваний пародонта среди пациентов с шизофренией, и существует еще более высокий риск заболеваний пародонта, вызванных приемом лекарств, повышающих скорость выделения слюны [100].

В работе Shalaby R. и соавторов (2023) изучалось влияние гиперпролактинемии на приеме антипсихотиков на прогрессирование заболеваний пародонта у пациентов с шизофренией. Результаты исследования выявили статистически значимую разницу в уровнях глубины пародонтального кармана и сывороточного пролактина в группе пациентов, принимавшие нейролептики с пролактин индуцирующим эффектом не менее 1 года. Также в этой же группе была выявлена статистически значимая прямая корреляционная зависимость между уровнем сывороточного пролактина и клинической потерей прикрепления (CAL), глубиной пародонтального кармана и минеральной плотностью костной ткани. Авторы делают выводы, что все нейролептики способствуют прогрессированию заболеваний пародонта, но при этом, более высокий риск вызывают нейролептики, повышающие уровень пролактина в

крови. Также исследователи отмечают, что необходимы контролируемые исследования с большим количеством выборок для выработки окончательных рекомендаций, которые позволят врачам-стоматологам выработать тактику лечения патологии полости рта у этой группы пациентов [225].

Исследователи из Малайзии Wey M.C. с соавторами (2016) провели оценку полости рта у пациентов психиатрического стационара. Исследователи отметили, что среднее количество разрушенных зубов с отсутствующими пломбами составило 20,5, что почти вдвое больше, чем у населения в целом. По мнению авторов, высокий индекс КПУ у пациентов с психиатрической патологией был связан как с более старшим возрастом ($p < 0,001$), так и с большей продолжительностью основного заболевания ($p = 0,048$). Только 1% исследуемых имел здоровые ткани пародонта. Максимальное количество лиц с кариесом и заболеваниями пародонта отмечалось в возрастной группе от 45 до 64 лет, что совпадало с началом потери зубов. Авторы считают, что необходимо обучать медицинский персонал психиатрических госпиталей за уходом за полостью рта пациентов, бороться с возникновением ксеростомии путем назначения специальных средств и направлять к стоматологу пациентов с выявленной при осмотре патологией [233].

Исследователи отмечают, что пациентам психиатрического стационара, имеющих хронический пародонтит, в большинстве случаев врачи-стоматологи проводят удаление зубов, а не лечение самой патологии. В исследованиях Denis F, (2020) отмечается, что профессиональная гигиена полости рта у пациентов психиатрического стационара проводится в два раза реже, чем среди обычного населения без психиатрической патологии [199].

Morales-Chávez M.C. (2014) обнаружили у 56,92% пациентов психиатрического стационара кариес хотя бы одного зуба, у 29,23% - гингивит и у 56,92% - пародонтит. У 36,92% больных наблюдались суставные звуки и у 10,76% мышечная боль в области височно-нижнечелюстного сустава. Среди наиболее распространенных парафункциональных привычек были выявлены курение, бруксизм, онихофагия и прикусывание щеки [188].

Для пациентов психиатрического стационара характерны неудовлетворительное состояние гигиены полости рта, которое часто сочеталось с заболеваниями пародонта [93, 107, 168, 211]. В проведенном систематическом обзоре и метаанализе Zheng D.X. с соавторами выявил значительную зависимость между депрессией и пародонтитом ($OR = 3,72$, 95% ДИ: 2,45–9,52 и $OR = 1,70$, 95% ДИ: 1,01–2,83 соответственно) [211]. При этом, в системном обзоре Агаџо М.М. и Liu F. данная связь была определена как незначительная [107].

В настоящее время проведено несколько исследований, которые опровергают генетически детерминированную связь между психиатрической патологией и заболеваниями пародонта [151]. Так, в исследованиях группы ученых из Китая, была проведена двухфакторная менделевская рандомизация (MR) между 10 психическими расстройствами и статистики общегеномного исследования пародонтита. При этом, МР-анализ показал, что генетически детерминированный пародонтит не был причинно связан с 10 психическими расстройствами ($p > 0,089$). Кроме того, обратный МР-анализ показал, что 10 психических расстройств не оказали причинного влияния на пародонтит ($p > 0,068$).

Большинство авторов сходятся во мнении, что основная причина развития прогрессирующей резорбции челюстных костей у пациентов с психиатрической патологией связана с основным заболеванием, ухудшением гигиенического ухода за полостью рта и развитием гипосаливации. Лишь некоторые исследователи обсуждают роль лекарственной терапии и влияния нежелательных лекарственных эффектов на состояние костной ткани зубочелюстной системы [103, 184, 225].

По нашему мнению, роль психотропной терапии в развитии деструктивных процессов в зубочелюстной системе в литературе изучена недостаточно и не учитывает влияния на организм длительного приема препаратов различных фармакологических групп, их комбинаций, механизма действия и дозовой нагрузки. Ведущая роль в развитии воспалительно-деструктивного процесса в челюстных костях отводится гипосаливации, как основного побочного эффекта

психотропной терапии. Изучение влияния психотропной терапии на состояние зубочелюстной системы и явилось одной из задач нашего исследования.

1.4 Эпидемиологическое исследование риска возникновения переломов у лиц с психиатрической патологией на терапии психотропными средствами

Проблема лечения пациентов с повреждениями опорно-двигательного аппарата и психическими расстройствами является актуальной [105, 157, 223]. По данным Клюквина И.Ю. (2005 г.) в Москве пациенты с психиатрической патологией составляют 5% от общего числа пострадавших с травмами. Наиболее частыми были переломы костей таза, позвоночника и костей голени. При проведении консервативного метода лечения, у больных был отмечен высокий уровень гипостатических осложнений (пролежни, пневмонии, тромбоз сосудов нижних конечностей) и местные осложнения при первичной гипсовой иммобилизации поврежденной конечности (фликтены, нагноение и некрозы тканей области ран при открытых переломах). Авторы отмечают, что высокий уровень осложнений при различных видах лечения повреждения у больных с психическими расстройствами связан с неадекватным поведением больных при психотическом возбуждении и аффективных расстройствах. При этом, применение типичных нейролептиков (хлорпромазина, галоперидола) способствовало развитию гипостатических осложнений. Поэтому авторы рекомендуют отдавать предпочтение атипичным нейролептикам (рисполепт, кветиапин, оланзапин), не угнетающих двигательную активность пациента [45].

Abel K.M. (2008) провел ретроспективный анализ за 18 лет риска развития переломов шейки бедренной кости среди пациентов с психиатрической патологией. Исследование выявило высокую вероятность переломов среди женщин с психиатрической патологией всех возрастных групп и у мужчин пожилого возраста (старше 75 лет). Наибольшему риску подвергаются женщины, принимающие психотропные препараты в постменопаузном возрасте. По сравнению с той же возрастной группой лиц, не имеющих психиатрическую

патологию, риск переломов высоко вероятен у мужчин и женщин с психиатрической патологией в возрасте от 45 до 74 лет. Авторы отмечают необходимость усиленного внимания к этой проблеме [224].

Solmi M. (2023) с соавторами выявили, что переломы у пациентов с психиатрической патологией встречаются чаще в 2 раза, чем в здоровой популяции [105]. Обследованная группа включала больных шизофренией в возрасте от 19 до 81 года, мужчины составили 68,7%, женщины – 31,3%. 44% пациентов с психиатрической патологией перенесли переломы в анамнезе. При этом у 33% имелись переломы одной кости, а у 11% - множественные. У 38,5% пациентов заживление костной ткани происходило с осложнениями, чаще всего в виде замедленной консолидации и остеомиелита. В основном, переломы локализовались в области позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Основными причинами частых переломов у пациентов с психиатрической патологией авторы называют остеопороз, обусловленный приемом психотропных препаратов, диетой с недостаточным количеством кальция, низким уровнем физической активности, курением, приемом алкоголя и отсутствием инсоляции [105].

Остеопороз при шизофрении часто вторичный, вызванный приемом психотропного средства, потенцирующего повышение уровня пролактина [158, 176, 187, 194, 208]. Но данный побочный эффект вызывает незаслуженно мало внимания, по сравнению, например с метаболическим синдромом. Хотя известно, что гиперпролактинемия увеличивает риск переломов бедренной кости и данный факт требует повышенного внимания, т.к. остеопоротические переломы увеличивают смертность и летальность среди пациентов с психиатрической патологией [152, 185, 214].

В результате исследования костной ткани 74-х пациентов мужского пола с диагнозом шизофрения, японские ученые выделили две группы: с низким и высоким уровнем пролактина в крови [106]. В группе с высоким уровнем пролактина, было снижено количество эстрадиола, по сравнению с группой, имеющей нормальный показатель пролактина. В группе с повышенным

пролактином, была статистически значимая корреляция между длительностью лечения и плотностью костной ткани. Низкая плотность костной ткани была выявлена во всех возрастных группах больных, по сравнению с контрольной, при этом 89% всех обследованных пациентов имели гиперпролактинемию и нормальный уровень витамина D [106]. В результате другого исследования плотности костной ткани у пациентов, страдающих шизофренией, также были выявлены сходные результаты [159]. Все пациенты получали лечение антипсихотическими препаратами не менее года, в исследование были включены только лица в возрасте 19-50 лет, чтобы исключить индивидов с идиопатическим остеопорозом, обусловленным возрастом. У мужчин (но не у женщин) минеральная плотность кости была достоверно ниже нормы в поясничной области. При сравнении степени снижения плотности костной ткани у мужчин и женщин с шизофренией выявлены достоверные половые различия. Степень плотности костной ткани положительно коррелировала с концентрацией гидроксивитамина D₃ и индексом массы тела у больных мужчин. У женщин выявлена положительная корреляция между индексом массы тела и степенью плотности костной ткани. Лечение антипсихотическими препаратами не было связано со степенью плотности костной ткани [159].

Несмотря на существенные изменения в структуре костной ткани у и с высоким, биохимические показатели метаболизма кости у них были в рамках физиологической нормы. Так, общий кальций, фосфор и уровень 25-гидроксивитамина-D₃, не отличался у больных шизофренией от показателей в группе здоровых добровольцев [245]. При этом, кальций и фосфор в суточной моче у пациентов с психиатрической патологией был достоверно снижен.

Остеопороз и его связь с увеличением риска переломов, до сих пор продолжает обсуждаться в медицинской и научной среде. Проведен ряд широких эпидемиологических исследований, где достоверно показана роль остеопоретических изменений кости и их влияние на частоту переломов определенных отделов скелета [117]. Наше исследование направлено на

привлечение внимания к данной проблеме и доказательству потенциальной пользы от профилактических программ.

Снижение минеральной плотности костной ткани, возможно, не единственная причина увеличения частоты переломов среди пациентов с психиатрической патологией. Седативный эффект большинства психотропных препаратов, ортостатическая гипотензия и экстрапирамидные нарушения мышечного тонуса – вносят свой вклад в увеличение риска падений данной категории больных [56, 97].

Многочисленные травмы у пациентов с психиатрической патологией – фактор, отягощающий деятельность психиатрического стационара. Диагностика, лечение и длительная реабилитация этих пациентов увеличивает финансовые затраты и нагрузку на медперсонал. Травмы у пациентов с психиатрической патологией увеличивают показатели больничной летальности, инвалидизации и стоимости медицинской помощи [201]. Лечение некоторых травм (компрессионные переломы позвоночника, шейки бедренной кости) являются высокотехнологичными видами медицинской помощи, проводятся в специализированных медицинских учреждениях и требуют дополнительного финансирования и привлечения высококвалифицированных врачей-специалистов.

Около половины всех травм у пациентов с психиатрической патологией – это остеопоротические переломы, связанные как с развитием сенильного, так и лекарственного остеопороза [130, 242]. Хронический прием психотропных препаратов, имеющих остеопороз-индуцирующий эффект, сниженная инсоляция, однообразная и бедная эссенциальными веществами диета, отсутствие физических нагрузок, вредные привычки и низкий индекс массы тела – это факторы, способствующие развитию системного остеопороза.

Изменить статистику основных травм среди пациентов с психиатрической патологией, в настоящее время вряд ли представляется возможным. Однако уменьшение частоты остеопоротических переломов среди пациентов с психиатрической патологией, длительно пребывающих в стационаре, в возрасте

старше 65 лет, возможно за счет разработки и реализации программ по профилактике системного остеопороза.

1.5 Фармакотерапия остеопороза

Фармакологическое лечение остеопороза является важной составляющей комплексного лечения больных и регламентировано «Клиническими рекомендациями по профилактике и ведению больных с остеопорозом» (2020). Однако врачи часто сталкиваются с отсутствием информации об эффективности, побочных эффектах препаратов с антирезорбтивным действием, агрессивным маркетингом на рынке лекарственных средств и небольшим количеством клинических обзоров и исследований, посвященных опыту применения данных препаратов.

Лекарственные средства, применяемые для лечения и профилактики остеопороза, представляют собой разнородную по механизму действия фармакологическую группу, общим свойством которой является влияние на процессы костного ремоделирования и связанный с ним гомеостаз кальция.

Непосредственно к ингибиторам костной резорбции (антирезорбтивным препаратам) относятся средства заместительной гормональной терапии, кальцитонин, бисфосфонаты, витамин D и его производные. К средствам, стимулирующим костеобразование, относят фториды, анаболические стероиды, активные метаболиты витамина D (кальцитриол и др.), паратиреоидный гормон и оссеин-гидроксиапатитовый комплекс [7, 78].

Бисфосфонаты оказывают комплексное тормозящее влияние на костный метаболизм, проявляющийся в подавлении резорбирующей активности остеобластов и ускорении их апоптоза, а также последующее снижения активности процесса формирования костной ткани [7, 28]. Кроме того, бисфосфонаты подавляют активность зрелых остеокластов и дифференцировку их предшественников. Благодаря этому, бисфосфонаты являются основными

лекарственными средствами, применяющимися для лечения системного остеопороза [68, 78, 163].

В литературе описан опыт применения алендроната для лечения хронического генерализованного пародонтита. Так, Мордасов Н.А. с соавт. провели сравнительную характеристику лечения пациентов с ХГП на фоне вторичного остеопороза препаратами алендронат и деносумаб [62]. Авторами выявлено, что алендронат ингибирует функционирование остеокластов и повреждает их цитоскелет. Бисфосфонат включается в костный матрикс и только потом поглощается остеокластами. Авторы считают, что при этом снижается антирезорбтивный эффект препарата. Остеокласты успевают резорбировать значительное количество костной ткани, прежде чем достигнут матрикса, содержащего бисфосфонаты. В костной ткани с высокой скоростью метаболизма (челюстных костях) эффект приема алендроната будет слабо выражен в начале приема и может потребоваться длительный прием препарата [62].

В работах Островской Л.Ю. (2015) проанализирован эффект применения золендроновой кислоты совместно с препаратом «Кальций-Д₃-никомед» у пациенток с ХГП на фоне постменопаузального остеопороза [71]. Препарат принимался в дозе 5 мг внутривенно 1 раз в год. Через 18 месяцев, прошедшего с момента проведенного консервативного лечения, у пациенток с ХГП группы, получавших только препараты кальция, в 40% случаев имел место рецидив заболевания, продолжалась потеря зубов. В группе, где пациентки с ХГП получали препараты кальция и золендроновой кислоты, рецидив пародонтита наблюдался в 16,7% случаев, потери зубов в этот период не наблюдалось. У пациенток, получавших золендроновую кислоту, в ротовой жидкости уменьшался уровень С-терминального телопептида коллагена 1-го типа, увеличивалось содержание остеокальцина. Авторы сделали вывод, что применение золендроновой кислоты позволяет достичь длительной ремиссии заболевания пародонта, сопровождающейся восстановлением альвеолярной кости и зубодесневого прикрепления [71].

Многие исследователи придерживаются мнения о существенном улучшении состояния пародонта у женщин в постменопаузе при использовании в составе комплексной терапии бисфосфонатов [41, 129, 135, 138, 202, 207]. Rocha ML. с соавт. исследовали состояние костной ткани на фоне ХГП у женщин в постменопаузе, которые в течение 6 месяцев принимали алендронат. Было выявлено уменьшение глубины пародонтального кармана, кровоточивости десен, увеличение МПКТ челюстных костей и кортикального индекса. Автор сделал выводы об улучшении состояния тканей пародонта на фоне лечения алендронатом у женщин в постменопаузе [135]. Такие же результаты продемонстрированы в исследованиях Li M. и соавторов. Отмечено, что отсутствуют значимые различия по состоянию пародонта у женщин в постменопаузе между группами, принимавшими золендронат с витамином D и на монотерапии золендронатом [202].

Широкое применение бисфосфонатов в стоматологии ограничено рядом побочных эффектов данных препаратов. Обладая высоким сродством бисфосфонатов к фосфату кальция (а также и гидроксиапатиту кальция), бисфосфонаты прочно связываются с поверхностью кости и могут находиться там до 10-15 лет [9, 61, 78]. Данным фактом обусловлено частое возникновение первично-хронических остеонекрозов в челюстных костях, после удаления зубов и других вмешательств на них у пациентов, принимавших бисфосфонаты [82, 88].

Этидронаты относятся к бисфосфонатам первого поколения и, по мнению некоторых авторов, являются менее эффективными для лечения остеопороза, по сравнению с бисфосфонатами второго и третьего поколения. Так, ризедронат и золендронат в 1000 раз превосходят по активности этидронат [9, 61, 69]. Бисфосфонаты первого поколения накапливаются в митохондриях в виде АТФ-подобных соединений, нарушают энергетический баланс клетки и ускоряют апоптоз. Для эффективного снижения активности остеокластов требуются высокие дозы бисфосфонатов первого поколения, что приводит к покрытию молекулами бисфосфонатов кристаллов гидроксиапатита, блокаде их дальнейшего формирования и остеомалации [9, 61].

Этидроновая кислота является калий–натриевой солью оксиэтилиденбисфосфоновой кислоты, синтезированный в середине 60-х годов прошлого века в России. В настоящее время этидроновая кислота широко применяется в комплексном лечении гипервитаминоза D, синдроме мальабсорбции [67], гиперпаратиреозе [95], в качестве средства, предупреждающего остеопороз иммобилизации [230], вторичном остеопорозе [114, 115], при эпилепсии, болезни Реклингаузена, болезни Фара, дерматомиозите, прогрессирующем оссифицирующем миозите и других миозитах, при миофасциальных отложениях кальция и атопической бронхиальной астме [11, 28].

В США этидронат не зарегистрирован для лечения ОП, однако рекомендации Американского общества эндокринологов допускают его использование по данному показанию у пациентов, которые не могут принимать зарегистрированные бисфосфонаты (алендронат, ризедронат) [23]. Первое одобренное клиническое использование этидроната (1977 год) было для лечения болезни Педжета [156]. Другими показаниями для применения этидроната за рубежом являются: гиперкальциемия злокачественных новообразований, фиброзная дисплазия, пародонтит, множественная миелома, нейропатическая артропатия, микролитиаз легких, диабетическая ретинопатия, метастазы в кости, мелореостоз, мочевые камни и т.д.). По данным исследователей этидронат приводит к гиперфосфатемии, увеличению канальцевой реабсорбции фосфора и повышению уровня 1,25-дигидроксивитамина D [161]. Длительное применение высоких доз препарата может привести к остеомалации и переломам костей [92]. Прием этидроната при остеопорозе приводил к снижению частоты переломов позвонков у женщин в постменопаузе с остеопорозом [144]. Более поздние исследования показали аналогичные эффекты у мужчин с остеопорозом [220] и пациентов с глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом [137, 217]. Несмотря на то, что использование этидроната при остеопорозе уступило место новым, более эффективным препаратам, благодаря своим уникальным свойствам этидронат остается предпочтительным бисфосфонатом для лечения гетеротопической оссификации [156].

Наибольший эффект от лечения этидронатом был продемонстрирован при приеме прерывистым циклом (4 цикла по 2 недели лечения по 200 мг/сут с последующими 10-недельными периодами без приема лекарств) [92].

Wells G.A. с соавторами (2008) провели поиск и анализ публикаций в системах CENTRAL, MEDLINE и EMBASE на предмет соответствующих рандомизированных контролируемых испытаний у женщин с остеопорозом в менопаузе, опубликованных в период с 1966 по 2007 год. Авторы выявили, что этидронат в дозе 400 мг в сутки продемонстрировал достоверную эффективность при вторичной профилактике переломов позвонков. Статистически значимого снижения частоты переломов позвонков при его использовании в качестве первичной профилактики не наблюдалось. Кроме того, не было обнаружено статистически значимого снижения числа невертебральных переломов, переломов бедра или запястья, независимо от того, использовался ли этидронат для первичной или вторичной профилактики [144].

В проведенном метаанализе Kherani R.B. (2002) прерывистое циклическое применения этидроната при лечении остеопороза было выявлено безопасное клиническое применение этидроната без признаков остеомалации или другой скелетной патологии в течение 2-3 лет. Наблюдалось увеличение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и снижение риска переломов позвонков, пациенты хорошо переносили этидронат до 4 лет в рандомизированных исследованиях. Нерандомизированные данные показали безопасность до 7 лет с клиническими данными и данными биопсии костей [169].

Brown J.P. и соавторы провели анализ МПКТ у пациентов на терапии глюкокортикостероидами и этидронатом. После прекращения терапии этидронатом у пациентов не наблюдалось ускоренной потери костной массы, и имелись доказательства остаточного защитного эффекта, как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости в течение 1 года после лечения [217].

Одним из важных фармакологических эффектов этидроновой кислоты является его способность стабилизировать клеточные мембраны, так называемые

мембранопротекторные свойства с нормализацией гомеостаза кальция на уровне клетки. Показано, что этидроновая кислота, как и другие бисфосфонаты, фиксируется на поверхности клеточных мембран, включается в их структуру, обеспечивая стабильность, устойчивость к спонтанному и ферментативному (фосфолипазы) гидролизу фосфолипидного компонента мембран. Именно стабилизация мембранных структур является одним из основных механизмов нормализации гомеостаза кальция в клетках [27, 81]. Фармакологическое действие этидроновой кислоты многообразно и кроме регуляции обмена кальция, нормализует кислотно-щелочное состояние, калиево-фосфорный и калиево-фторидный гомеостаз ротовой полости, ингибирует остеокластную костную резорбцию и предупреждает выход Ca^{2+} из костей, увеличивает число остеобластов губчатой и кортикальной кости, предупреждает кальцификацию мягких тканей и суставов, обладает умеренным противовоспалительным, анальгезирующим и фибринолитическим действием [81]. Этидроновая кислота обладает свойством ускорять выведение тяжелых металлов (свинца, олова, сурьмы, стронция, магния, кремния) при этом, не нарушая баланса микроэлементов [11].

Этидроновая кислота в настоящее время коммерчески доступна в виде 20% раствора «Ксидифона» для приема внутрь. Используется в виде 2%-го раствора, назначается из расчета 5-7 мг на 1 кг массы тела на прием за 30 мин до еды 1–2 раза в сутки в течение от 2 недель до 3 месяцев. Противопоказаниями к применению данного препарата являются гиперчувствительность, гипокальциемия, беременность, период лактации. С осторожностью необходимо применять его при хроническом энтероколите и почечной недостаточности [11, 28].

В работах Бурнашовой З.А. и Зиганшиной Л.Е. выявлено, что этидроновая кислота нормализовала повышенную экскрецию оксипролина с мочой, предупреждала снижение степени общей минерализации органической составляющей костей, содержание в них кальция при внутрижелудочном введении преднизолона в эксперименте на крысах. Авторы делают вывод о

равноэффективности введения ксидифона в дозе 45 мг/кг и димефосфона в дозе 208 мг/кг при нарушении минерального обмена, вызываемого преднизолоном, в эксперименте у крыс [14, 30].

В исследованиях Мухамеджановой Л.Р. (2006) проводилась терапия этидронатом натрия пациентов с ХГП в дозе 5-8 мкг/кг массы тела, было выявлено снижение суточного оксипролина в моче к 12 месяцу наблюдения, усиления плотности губчатой кости межальвеолярного сегмента челюсти. В то же время, у пациентов с ХГП на фоне пульмонологической и гастроэнтерологической патологией наблюдалось резкое снижение оксипролинурии к 3 месяцу, а затем показатели были недостоверными [65].

Для лечения хронического генерализованного пародонтита также использовался кальцитонин, который является ингибитором активности остеокластов и препятствует высвобождению кальция из костной ткани. При этом кальцитонин не оказывает влияния на физиологический уровень концентрации кальция и проявляет гипокальциемическое действие лишь при повышении этого показателя. Применяется назальный спрей кальцитонина, в дозе 1,5-3 ЕД ежедневно в течение 6-12 месяцев, под контролем уровня общего и ионизированного кальция крови. Не обладает выраженными побочными эффектами, оказывает антирезорбтивное действие [5, 66, 77, 78].

Препараты фтора также применяются для лечения системного остеопороза. Основной фармакологический эффект заключается в повышении массы костной ткани, за счет стимуляции активности остеобластов. Кроме того, ионы фтора замещают гидроксильные ионы в гидроксиапатите, кристаллы которого более устойчивы к действию остеокластов. В настоящее время считается, что фториды не полностью отвечают современным требованиям к антиостеопоретическим препаратам. В России применяется препарат натрия фторида (Оссин), пролонгированная форма в таблетках по 40 мг. Назначается по 1 таблетке 2 раза в день после еды в постоянном режиме не менее года, либо курсами (3 месяца лечение, 3 месяца перерыв). Среди побочных эффектов применения натрия фторида отмечаются диспепсические явления, а также боли в нижних

конечностях. Для профилактики пародонтита натрия фторид также использовался, но широкого применения не нашел [65, 78].

Оссеин-гидроксиапатитовый комплекс (ОГК) выпускается в виде таблеток под торговым названием «Остеогенон». Препарат состоит из двух компонентов – органического и неорганического. Органический компонент – оссеин, включает коллаген 1 –го типа, неколлагенновые белки и остеокальцин. Неорганический компонент представлен минеральным веществом кости – гидроксиапатитом, состоящим из кальция и фосфора в физиологическом отношении 2:1. Фармакологический эффект препарата связан с влиянием на развитие и пролиферацию остеобластов и снижения развития клеток-предшественников остеокластов. Показаниями к назначению ОГК является системный остеопороз, ускорение заживления костей после переломов, хронический пародонтит. Обычно препарат назначается по 1-2 таблетки 2 раза в день курсом по 3-6 месяцев. Противопоказаниями являются заболевания почек, гиперкальциемия [4, 64, 78].

В исследовании Соколовой И.И. с соавт. лечение ХГП сочеталось с приемом ОГК по 1 табл. ежедневно в течение 1 месяца с повторными курсами каждые 6 месяцев. (12 и 24 мес.) Через два года у 37% пациентов, не принимавшие ОГК, было выявлено увеличение частоты обострения заболевания. У 3 (16%) пациентов на фоне приема антирезорбента было отмечено обострение генерализованного пародонтита. Авторы сделали выводы о снижении активности течения патологического процесса в пародонте в результате применения в комплексной терапии генерализованного пародонтита остеотропного оссеин-гидроксиапатитового комплекса [42].

В работах Казаковой А.В. для медикаментозной коррекции в предоперационный период пациентам с ХГП и сниженным ионизированным кальцием назначали оссеин-гидроксиапатитовый комплекс, после приема которого через 2 месяца наблюдали увеличение уровня кальция на 12,6%. Автор считает, что нормализация сниженного уровня свободного кальция в сыворотке крови, способствует костной регенерации и клинической стабилизации процесса в тканях пародонта [40].

Зяблицкая М.С. с соавторами (2013) наблюдала пациентов, у которых в состав комплексной терапии пародонтита были включены монопрепараты витамина D (Аквадетрим). После проведенного лечения они имели достоверно более длительные периоды ремиссии по сравнению с пациентами, не принимавшими данные препараты. Это дает основание считать целесообразным включение препаратов витамина D в состав комплексного лечения агрессивного пародонтита [31].

Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом (2020) рекомендуют для лечения заболевания использование ряда других препаратов [44]. Так, одобрен к применению ралоксифен (селективный модулятор эстрогеновых рецепторов), деносумаб (человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL)), терипаратид (рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон). Имеет ограничения к использованию стронция ранелат, в виду высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и тромбозов. Разрабатываются и применяются в зарубежной клинической практике для лечения остеопороза эстрогены и эстроген-прогестаген. Однако в литературе представлены данные о прекращении защитного эффекта эстрогенов на МПК после прекращения терапии [23]. Кроме того, к использованию эстрогенов есть ряд широких противопоказаний: подозрение на беременность, рак молочной железы или другая эстрогензависимая опухоль, кровотечения гинекологического тракта, тромбозы или тромбозы в анамнезе [23].

Таким образом, в настоящее время отмечается большой выбор препаратов с антирезорбтивной активностью, которые могут применяться для лечения хронического пародонтита. Но их широкое применение в стоматологии ограничено из-за ряда побочных эффектов, высокой стоимостью препаратов. Кроме того, назначение антирезорбтивов необходимо согласовывать с врачом-эндокринологом, под наблюдением которого должен находиться пациент на весь период лечения.

Одним из препаратов, используемом в отечественной терапевтической практике является диметиловый эфир 1,1 димет-3-оксобутилфосфоновой кислоты (димефосфон), синтезированный в 1952 году в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН.

В экспериментах, выполненных в конце 60-х годов Студенцовой И.А., Святкиной К.А. и Булатовым В.П., было показано, что димефосфон предупреждает развитие экспериментального рахита у крысят на рахитогенной диете. Рентгенологически было выявлено отсутствие характерных изменений костного скелета, а гистологически подтверждено нормальное развитие трубчатых костей. В результате биохимического анализа обнаружено снижение повышенного уровня пировиноградной кислоты в крови и активности щелочной фосфатазы, а также нормализация пониженного содержания неорганического фосфора в крови [16]. После проведенного исследования препарат димефосфон был разрешен для профилактики и лечения рахита во многих клиниках СССР, а в последующем, лечение рахитоподобных заболеваний было официально включено в число показаний к применению димефосфона [11].

Антирахитический эффект димефосфона выявлен в последующих работах Бурнашевой З.А., Зиганшиной Л.Е. [2000], в котором в результате проведенного экспериментального остеопороза, вызванного введением преднизолона, выявлено снижение выделения неорганического фосфата с мочой, экскреции оксипролина и кальция [13]. При этом нормализуется относительная общая плотность трабекул, содержание общего белка, кальция в сыворотке крови, повышается до контрольного уровня общая клеточная численность и содержание кальция в костной ткани. Димефосфон рекомендовано применять внутрь при длительном лечении глюкокортикостероидами в виде 18-дневных курсов лечения в суточной дозе 100 мг/кг массы тела [13]. В работах автора также проведена клиническая оценка эффективности действия димефосфона с этидронатом натрия на костную ткань. Отличием димефосфона от этидроновой кислоты, по мнению автора, явилась способность нормализовать показатели содержания кальция и неорганического фосфата в сыворотке крови и в моче. Димефосфон повышал, а

этидроновая кислота не изменял суммарное содержание остеокластов и остеобластов на фоне введения преднизолона крысам в эксперименте. Кроме того, димефосфон нормализовал общую относительную плотность трабекул, за счет повышения содержания хрящевой ткани [14].

Что касается механизма действия димефосфона, то он является многогранным и дискутабельным. Исследователи обращали внимание на мембранотропные свойства димефосфона, что проявляется его способностью влиять на биофизическое состояние мембран, их стабильность, проницаемость и функции мембраносвязанных структур [16]. Например, получены данные о способности димефосфона и этидроновой кислоты воздействовать на липидные структуры клеточных мембран, что проявляется в снижении содержания полиненасыщенных высших жирных кислот в мембранах лейкоцитов. Кроме того, димефосфон статистически достоверно расширяет капилляры головного мозга и легких, таким образом, регулируя гемодинамику многих органов, возможно и костной ткани. Димефосфон регулирует кислотно-основное равновесие при ацидозах различной этиологии, в том числе при воспалительных процессах в полости рта. Действие димефосфона регулируется за счет интенсификации почечного и легочного механизма регуляции кислотно-щелочной системы, усиления внутриорганного кровотока и тканевого метаболизма [15]. В работах Миннулиной И.Р. (1998) сделан вывод о том, что в основе воздействия димефосфона на процессы клеточной активации лежит его способность модулировать транспорт ионов кальция через клеточные мембраны, за счет влияния препарата на функционирование кальций транспортирующих систем [60]. В работах Гараева Р.С., Студенцовой И.А. и Шагидуллина Р.Р. (2004) было показано, что димефосфон способен вступать в донорно-акцепторное взаимодействие с кальцием, но такого взаимодействия недостаточно для образования устойчивых комплексов, способных выполнять транспортные функции. По-видимому, димефосфон является не переносчиком кальция, а фактором, опосредованно контролирующим проницаемость мембран [16]. По мнению Визеля А.О. и Гараева Р.С., мембранотропные свойства димефосфона

ответственны за широкий диапазон фармакологических эффектов препарата, т.к. «клеточная мембрана – структура, обладающая уникальной ... управляемой проницаемостью. Поэтому воздействие на проницаемость может служить универсальным механизмом запуска, торможения или коррекции тех или иных биохимических и/или физиологических процессов» [16].

Димефосфон широко применяется в психиатрической, неврологической практике, как препарат, обладающий нейротропной вазоактивностью в сочетании с антигипоксическими свойствами за счет улучшения внутриклеточного энергетического метаболизма. Применяется при нарушениях мозгового кровообращения, вертебробазилярной недостаточности, вегето-сосудистой дистонии, при невротических и неврозоподобных состояниях, при задержке психического развития, эпилепсии и последствий черепно-мозговых травм [25, 75]. В связи с этим, препарат активно назначается в психиатрической клинике пациентам, перенесшим инсульты, с органическими поражениями головного мозга.

Лекарственные эффекты димефосфона, положительно влияющие на микроциркуляцию, окислительно-восстановительные процессы в тканях, на стимуляцию барьерно-защитных функций кожи и слизистых оболочек, позволило использовать его в комплексной терапии ряда стоматологических заболеваний [55].

Существует ряд исследований, демонстрирующих положительный эффект димефосфона при лечении заболеваний пародонта. Так, Хышиктуев Б.С. (2008) в своем исследовании отмечает снижение тонуса сосудов тканей пародонта и индекса периферического сопротивления, повышение эластичности сосудов капиллярной сети в группах пациентов с хроническим пародонтитом, получавших на фоне традиционного лечения электрофорез с 15% водным раствором димефосфона на слизистую оболочку десны (10 процедур) [86]. Автор объясняет данные клинические эффекты восстановлением кровотока в капиллярной сети за счет улучшения метаболических процессов в сосудистой стенке, что уменьшает выраженность ишемических повреждений тканей пародонта. На фоне

проведенного местного лечения димефосфоном отмечалось значительное снижение индексов РМА, пародонтального индекса, индекса кровоточивости [86].

В работах В.Ф. Островской отмечается, что антиацидотические свойства димефосфона реализуются не за счет нейтрализации избытка кислотных соединений, а с активацией метаболических механизмов регуляции кислотно-щелочного состояния организма. В своем исследовании, автор на фоне традиционного лечения хронического пародонтита у лиц с сосудистой патологией применяла местное лечение 15% водным раствором димефосфона, электрофорез с 1,5% раствором препарата и прием per os по 1 мл на 5 кг массы тела димефосфона в течение 10 дней. В группах пациентов, получавших местное лечение димефосфоном, было выявлено наибольшее увеличение общей антиоксидантной активности в десневой жидкости, увеличение активности каталазы и снижение величины ТБК-активных продуктов (тест с тиобарбитуровой кислотой) [70].

В настоящее время существует большое количество препаратов для лечения остеопороза. К сожалению, в доступной нам литературе не было обнаружено сведений о возможности лечения остеопороза у пациентов психиатрического стационара, о лекарственном взаимодействии антирезорбтивных препаратов с психотропными средствами. При существующей проблеме полипрагмазии у пациентов психиатрического стационара, встает вопрос о целесообразности добавления в состав лечения токсичных бисфосфонатов. В связи с этим, возможность использования димефосфона и этидроновой кислоты для коррекции нарушений метаболизма костной ткани при вторичном остеопорозе, вызванного приемом психотропных препаратов, явилась одной из задач нашего исследования. Бисфосфонат первого поколения, известный своей низкой токсичностью, и димефосфон, уже применяемый в практике у пациентов психиатрического стационара, стали предметами нашего исследования и дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2 ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Фармакоэпидемиологическое исследование

Для изучения распространенности остеопороза у пациентов с психиатрической патологией, проходивших стационарное лечение в Республиканской клинической психиатрической больнице им. В.П. Бехтерева Министерства здравоохранения Республики Татарстан был проведен ретроспективный анализ историй болезни в период с 2014 по 2016 гг. За указанный период отобрано и изучено 814 историй болезни, данные внесены в разработанную анкету. В анкете фиксировались следующие сведения: пол, возраст, психиатрический диагноз, длительность госпитализации, сопутствующая патология, лекарственная терапия психотропными средствами, отдельно регистрировался прием препаратов, вызывающих снижение минеральной плотности костной ткани, индекс массы тела (ИМТ), вредные привычки (курение, алкоголизм).

С целью анализа причин удаления зуба у пациентов РКПБ им. В.Н. Бехтерева, у этих же 814 пациентов был проведен ретроспективный анализ стоматологических карт пациента (форма 043/У), проходивших лечение у стоматологов РКПБ им. В.П. Бехтерева в период с 2014 по 2016 гг. В индивидуальную анкету пациента вносились данные стоматологического осмотра (зубная формула, значения гигиенических и пародонтологических индексов, отягощённость заболеваниями твердых тканей зуба и пародонта), причина удаления зубов (хронический периодонтит, обострение хронического периодонтита, хронический пародонтит, острый гнойный периостит и др.), возраст пациента на момент удаления зуба.

В историях болезни пациентов изучалась полученная ими фармакотерапия, назначаемая врачами-психиатрами. По всему периоду госпитализации высчитывалась суммарная нейрорепрессивная нагрузка по каждому препарату (таблица 1).

Таблица 1 – Пример расчета суточной дозы нейролептика по аминазиновому эквиваленту

Этапы расчета	Психотропные препараты		
	Галоперидол	Хлорпромазин (аминазин)	Трифлуоперазин (трифтазин)
Назначенная форма препарата	5 мг×3 раза = 15 мг галоперидола в сутки	2,5% - 2 мл 3 раза в день в/м 2,5 ----- 100 мг X----- 2 X = 0,05 мг – 50 мг/ампула D i/m = 2 D per os (при парентеральном введении эквивалентными считаются дозы в 2 раза меньшие, чем суточные дозы внутрь 50 × 2 = 100 мг) 100 мг × 3 раза = 300 мг/сутки	0,2% - 1 мл 2 раза в день в/м 0,2 ----- 100 мг X----- 1 X = 0,002 – 2 мг/ампула D i/m = 2 D per os (при парентеральном введении эквивалентными считаются дозы в 2 раза меньшие, чем суточные дозы внутрь) 2 мг × 2 = 4 мг 4 мг × 2 раза = 8 мг/сутки
Аминазиновый эквивалент	30	1	20
Доза по аминазиновому эквиваленту	15 мг × 30 = 450 мг/сутки	300 мг × 1 = 300 мг/сутки	8 мг × 20 = 160 мг/сутки
Итого (суточная доза)	450 + 300 + 160 = 910 мг/сутки		

Определение суммарной нейролептической нагрузки пациентов проводилось по хлорпромазиновому (аминазиновому) эквиваленту (см. приложение 1), согласно которого, эффективность всех нейролептиков практически одинакова при применении адекватных доз, уровень которых

определяется индивидуальной мощностью антипсихотического действия препарата.

В этой связи все нейролептики считаются взаимозаменяемыми – 100 мг хлорпромазина = 1 у.е. аминазинового эквивалента (внутрь) [147]. Пример расчета суточных доз нейролептиков по аминазиновому эквиваленту представлен в таблице 1. Полученные сведения заносились и обрабатывались в программах SPSS – 17.0 и Exel-2010 for Windows, с последующей статистической обработкой данных.

2.2 Клинический этап исследования

Для реализации цели исследования в период с 2013 по 2017 гг. было проведено 3 серии клинических исследований, представленных в таблице 2.

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 показателей исследуемых контрольных параметров	201	-	Амбулаторные пациенты без признаков пародонтита, не принимавшие психотропные препараты

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).

2.2.1 Характеристика исследуемых групп пациентов

2.2.1.1 Характеристика пациентов наблюдательного (обсервационного) когортного исследования

На базе 2-го мужского (зав. отделением Малыгина Татьяна Анатольевна), 3-го мужского (зав. отделением Васина Маргарита Михайловна) и 5-го женского (зав. отделением Нестерова Елена Аркадьевна), 17-го (зав. отделением Чистякова Ольга Олеговна) отделений Республиканской клинической психиатрической больницы им. В.Н. Бехтерева было обследовано 200 пациентов (95 женщин и 105 мужчин) в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст - $56 \pm 6,74$ года) материал исследования представлен в таблице 3.

Критериями включения пациентов в исследование:

1. Дееспособные пациенты с верифицированным диагнозом психиатрического заболевания;
2. Длительность приема психотропных препаратов более 5 лет;
3. Пациенты обеих полов, мужчины в возрасте от 35 до 65 лет, женщины – от 35 до 55 лет;
4. Дееспособные пациенты, согласные с проведением исследования и подписавшие информированное согласие;

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Прием глюкокортикостероидных препаратов или других препаратов с доказанным остеопоретическим побочным действием;
2. Верифицированный диагноз глюкокортикоидного остеопороза (М-81.4 – лекарственный остеопороз по МКБ-10);

Таблица 3 – Распределение пациентов на группы исследования

	Группы сравнения				Пациенты психиатрической клиники							
	с интакт- ным пародон- том	с ХГП			на приеме димефо- сфона	не прини- мавшие димефос- фон	комбинации психотропных препаратов			доза нейролептика		
		на приеме плаце- бо	на приеме димефос- фона	на приеме этидро- новой кислот ы			нейролеп- тики	антиде- прессан- ты	нейролеп- тики и антидеп- рессанты	<100 у.е.	от 100 до 500 у.е.	>500 у.е.
Количес- тво человек в группе	201	56	63	78	95	105	78	56	66	41	55	48
Всего	201	197			200		200			144*		

Примечание:* - в группу включены пациенты, принимавшие только нейролептики.

3. Подтверждённый 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);
4. Верифицированный врачом-гинекологом диагноз менопаузы / климактерического синдрома (отсутствие менструаций в течение 12 мес. после последней; климактерический синдром – это комплекс симптомов, наблюдающихся в пременопаузе и характеризующихся снижением уровня эстрогенов (МКБ-10 - N95.1 – менопауза и климактерическое состояние у женщин);
5. Верифицированный диагноз постменопаузального остеопороза (M81.0 по МКБ-10);
6. Верифицированный диагноз сенильного остеопороза у мужчин и женщин (M81.8 по МКБ-10);
7. Полная вторичная адентия зубных рядов у пациентов обоих полов (K08.1 по МКБ-10);
8. Верифицированная сопутствующая 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);
9. Верифицированный врачом-психиатром диагноз эпилепсии / эпилептического психоза. Указанному контингенту пациентов противопоказано применение димефосфона; антиконвульсанты относятся к лекарственным средствам с доказанным побочным остеопоретическим эффектом.

Пациенты проходили лечение по поводу шизофрении (F20) (118 чел.; 59%); органических психических расстройств, психозов (F09) (15 чел.; 7,5%); расстройств личности и поведения, обусловленных болезнью, повреждением или

дисфункцией головного мозга (F07) (45 чел.; 22,5%); невротических расстройств (F40-48) (22 чел.; 11%) (рисунок 1).

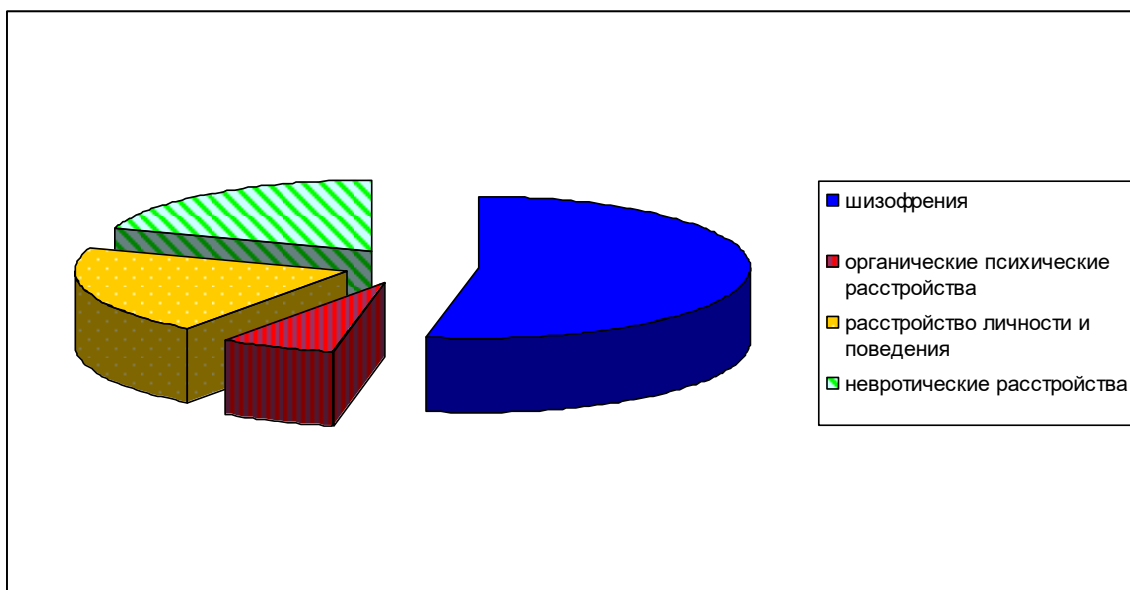


Рисунок 1 – Распределение пациентов по психиатрической патологии

Все пациенты, находившиеся на стационарном лечении в РКПБ, были ранжированы на две группы – получавшие в составе фармакотерапии препарат димефосфон (1-ая группа, 96 человек) и не получавшие указанного препарата (2-ая группа, 104 человека) (см. таблицу 3).

По типу принимаемой психотропной терапии, эти же пациенты были ранжированы на три группы: принимавшие только нейролептики в период последней госпитализации (78 чел.), только антидепрессанты (56 чел.) и принимавшие нейролептики вместе с антидепрессантами (66 чел.). 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.). Распределение пациентов с психиатрической патологией по возрасту и полу, в зависимости от принимаемой лекарственной терапии, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов с психиатрической патологией по группам, возрасту и полу, в зависимости от фармакотерапии

№	Подгруппы пациентов с психиатрической патологией	Пол	N	Возраст (M _{min} -M _{max})	Возраст (Me, M _{ср.+s})
1	На терапии антидепрессантами	Жен.	44	35-53	47,2 48,5±6,93
		Муж.	52	38-64	54,3 56,1±5,46
2	На терапии нейролептиками	Жен.	51	35-54	51,3 50,6±6,21
		Муж.	53	36-65	56,7 52,4±6,52
3	На терапии нейролептиками и антидепрессантами	Жен.	44	36-55	52,2 53,0±5,54
		Муж.	49	35-63	51,2 52,1±6,27

Димефосфон назначался врачами-психиатрами в виде 15% раствора 3 раза в день по 1 ст. ложке, курсом от 10 до 14 дней. Через месяц курсы повторялись. В исследование включались пациенты, находившиеся на лечении препаратом более двух курсов. Димефосфон разрешен к применению Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации N304 от 28 декабря 1993 г. (Регистрационное удостоверение N 93/304/4) «в качестве вазоактивного средства при нарушении мозгового кровообращения, для нормализации функциональной активности мозга при послеоперационных и посттравматических церебральных нарушениях, нейрохирургической операционной и черепномозговой травм, болезни Меньера и вегетативной дисфункции» (Министерство здравоохранения Российской Федерации, Приказ от 28 декабря 1993 г., N304 «О разрешении к медицинскому применению»).

После подсчета суммарной нейролептической нагрузки нейролептика, эти же пациенты психиатрического стационара были разделены на три группы (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов психиатрической клиники по возрасту и полу, в зависимости от суммарной нейролептической нагрузки

№ группы	Доза нейролептика	Пол	N	Возраст ($M_{\min}$ - $M_{\max}$)	Возраст (M_e , $M_{\text{ср.}+s}$)
1	до 100 у.е.	Жен.	27	36-55	50,4 52,4 $\pm$ 7,12
		Муж.	32	38-65	54,3 53,1 $\pm$ 8,55
2	от 100 до 500 у.е.	Жен.	31	35-54	53,2 51,8 $\pm$ 7,82
		Муж.	34	37-65	47,8 48,2 $\pm$ 7,11
3	более 500 у.е.	Жен.	37	38-54	49,5 49,8 $\pm$ 5,21
		Муж.	39	37-63	50,3 52,8 $\pm$ 8,33

2.2.1.2. Характеристика пациентов сравнительного рандомизированного плацебо-контролируемого клинического испытания

С целью реализации задач исследования было обследовано и пролечено 197 пациентов без психиатрической патологии с верифицированным хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степени (104 женщины и 93 мужчины). Средний возраст пациентов составил 48,16 $\pm$ 11,74 года.

Обследование и лечение пациентов проводилось лично автором на базе стоматологических клиник г. Казани – «СтомаДент» и «Твой стоматолог» по полюсам обязательного медицинского страхования.

Критерии включения пациентов в исследование

1. Верифицированный диагноз хронического генерализованного пародонтита 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.

Отмечалось соответствие состояния тканей пародонта клиническим признакам воспалительно-деструктивного поражения / или процесса:

- **цвет десны:** гиперемия (яркая / застойная, цианотичная), допустимы визуализируемые очаги пигментации альвеолярной десны/ межзубных десневых сосочков;

- **тургор десны:** потерян (альвеолярная десна, межзубные десневые сосочки), частично визуализируется феномен стиплинга; неплотное прилегание маргинальной десны к поверхности эмали зуба;

- **форма сосочков:** сглаженность / куполообразный отёк вершин сосочков (допустима полная утрата вершин сосочков). Боковые скаты межзубных десневых сосочков неровные, возможна «подчёркнутость» основания десневых сосочков;

- **нарушение целостности зубодесневого прикрепления,** глубина кармана от 3 мм до 6 мм; обнажение седла межзубных десневых сосочков либо их полная утрата;

- **наличие грануляций:** вялые, цианотичные / сочные, кровоточащие, пролабирующие через край кармана;

- **оголение шеек зубов** с вестибулярной / оральной поверхности различной степени тяжести;

- **подвижность зубов** в вестибулооральном/ мезиодистальном направлениях;

4. Соответствие состояния тканей пародонта рентгенологическим признакам воспалительно-деструктивного поражения / или процесса:

- **частичное либо полное разрушение / резорбция кортикальной замыкательной пластинки** в области нескольких либо всех зубов верхней и нижней челюсти; наличие очагов вертикальной/ горизонтальной деструкции

кости (а также тригональных, би- и трифуркационных дефектов кости, эндопародонтальных очагов);

- *частичная либо полная потеря трабекулярного рисунка костной ткани* в межкорневых / межзубных перегородках (септах);

- *частичная потеря трабекулярного рисунка костной ткани* в теле верхней / нижней челюсти (рентгенологическая картина растушеванности); нарушение петлистости трабекул (истончение трабекул и увеличение межтрабекулярных промежутков);

- *потеря чёткости контуров корней зубов* (признаки резорбции цемента /дентина корня);

5. Клинически и рентгенологически верифицированный диагноз в соответствии с **МКБ X**:

K05 Гингивит и болезни пародонта

K05.3 Хронический пародонтит

K05.30 Хронический пародонтит. Локализованный

K05.31 Хронический пародонтит. Генерализованный

K05.33 Утолщенный фолликул (гипертрофия сосочка)

K05.38 Другой уточненный хронический пародонтит

K05.39 Хронический пародонтит неуточненный

K06.0 Рецессия десны

K06.00 Рецессия десны. Локальная

K06.01 Рецессия десны. Генерализованная

K06.09 Рецессия десны не уточненная

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Прием глюкокортикоидных гормонов или других препаратов с доказанным остеопоретическим побочным действием;
2. Верифицированный глюкокортикоидный остеопороз;
3. Верифицированная менопауза (N95.1 по МКБ- 10);

4. Верифицированный диагноз постменопаузального остеопороза (M81.0 по МКБ-10);

5. Верифицированный диагноз сенильного остеопороза у пациентов обоих полов (M81.8 по МКБ-10);

6. Полная вторичная адентия зубных рядов у пациентов обоих полов (K08.1 по МКБ-10);

7. Верифицированная сопутствующая 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).

8. Верифицированный врачом-психиатром диагноз эпилепсии /эпилептического психоза. Указанному контингенту пациентов противопоказано применение димефосфона; антиконвульсанты относятся к лекарственным средствам с доказанным побочным остеопоретическим эффектом.

В зависимости от проводимой лекарственной терапии, пациенты с ХГП были разделены на три группы – принимавшие в составе комплексного лечения препараты этидроновую кислоту, димефосфон и плацебо. В качестве плацебо служил раствор глюкозы, применяемый для проведения перорального глюкозотолерантного теста. Распределение пациентов по полу и возрасту представлены в таблице 6.

Пациенты с ХГП в течение года принимали этидроновую кислоту в виде коммерчески доступного препарата «Ксидифон» в дозе 4 мг/кг массы тела. 50 мл 20% Ксидифона разбавляли до 2% (к 50 мл Ксидифона добавляли 450 мл дистиллированной воды) и принимали по 1 ст. ложке 3 раза в день за 30 минут до еды. Рекомендовали схему лечения – 1 месяц приема препарата с последующим 2 месячным перерывом. Препарат не назначали пациентам с заболеваниями почек, с эндокринной патологией, сопутствующей лекарственной терапией, беременности (Протокол № 4/05 Комитета по Этике ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России от 6.05.2013).

Таблица 6 – Распределение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом по полу и возрасту, в зависимости от принимаемой лекарственной терапии

№ группы	Подгруппы больных с ХГП	Пол	N	Возраст (M _{min} -M _{max})	Возраст (Me, M _{ср.+S})
1	Принимавшие димефосфон	Жен.	34	35-54	49,5 50,3±4,21
		Муж.	31	37-63	54,3 52,4±5,12
2	Принимавшие этидроновую кислоту	Жен.	40	37-55	48,9 50,6±6,91
		Муж.	32	36-65	51,6 51,8±8,11
3	Принимавшие плацебо	Жен.	30	35-53	47,4 49,3±7,33
		Муж.	33	37-65	52,8 51,9±10,7

Выбор этидроновой кислоты в качестве антирезорбента был обусловлен:

1. Доказанной эффективностью при лечении вторичного остеопороза [9, 30, 61, 114, 115];
2. Этидроновая кислота обладает мембранопротекторными свойствами с регуляцией обмена кальция на уровне клетки [28, 81];
3. Не имеет серьезных побочных эффектов бисфосфонатов, т.к. является этидронатом первого поколения [9, 61];
4. Продукт отечественного производства;
5. Относительно дешевый препарат, по сравнению с зарубежными аналогами;

Препарат Димефосфон 15% раствор назначался курсами по 1 ст. ложке 3 раза в день в течение 14 дней. Через месяц курс повторяли. Продолжительность лечения составила 1 год.

Выбор препарата димефосфон был обусловлен:

1. Экспериментальными и клиническими данными об анирезорбтивных фармакологических эффектах препарата и возможностью коррекции метаболических нарушений различного генеза [30];

2. Опыт использования препарата в психиатрической клинике (РКПБ им. В.Н. Бехтерева) для купирования нарушений мозгового кровообращения, вегето-сосудистой дистонии, при невротических и неврозоподобных состояниях, при задержке психического развития и последствий черепно-мозговых травм [25, 75].

3. Продукт отечественного производства;

4. Относительно дешевый препарат по стоимости.

5. Отсутствуют данные об использовании препарата при лечении хронического генерализованного пародонтита при приеме внутрь;

Плацебо назначалось в виде раствора глюкозы, применяемого для проведения перорального глюкозотолерантного теста, по 1 ст. ложке 3 раза в день в течение 10 дней. Через 1 месяц курс повторяли. Длительность лечения составила также один год.

2.2.1.3 Характеристика пациентов наблюдательного одномоментного исследования для получения показателей исследуемых контрольных параметров

В качестве контроля были обследованы 201 пациент без психиатрической патологии, тяжелой соматической патологии и без признаков хронического генерализованного пародонтита (108 женщин и 93 мужчины). Средний возраст пациентов контрольной группы составил $47,8 \pm 11,38$ лет ($Me=48,22$ года).

В качестве контрольной группы были обследованы пациенты стоматологической клиники «СтомаДент» (г. Казань), обратившиеся в период с 2013 по 2017 гг. с целью плановой санации полости рта, удаления дистопированного и ретинированного восьмого зуба (108 чел.).

Критерии включения пациентов в контрольную группу:

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, лечение лекарственными препаратами, диспансерных осмотров через 6, 12 месяцев.

Определялось соответствие состояния тканей пародонта **клиническим признакам** интактного пародонта:

- **цвет десны:** бледно-розовый / розовый / интенсивно розовый, допустимы визуализируемые очаги пигментации альвеолярной десны/ межзубных десневых сосочков;

- **тургор десны:** сохранен на всём протяжении (альвеолярная десна, межзубные десневые сосочки), визуализируется феномен стиплинга; плотное прилегание маргинальной десны к поверхности эмали зуба;

- **форма сосочков:** выраженность вершин сосочков (треугольная форма) во фронтальных отделах верхней и нижней челюсти; сглаженность вершин сосочков (трапециевидная форма) в боковых отделах верхней и нижней челюсти. Боковые скаты межзубных десневых сосочков ровные, симметричные.

- **сохранность зубодесневого прикрепления,** допускается апикальный сдвиг зубодесневого прикрепления в области моляров верхней и нижней челюсти;

- **глубина десневой борозды:** до 1,5 мм в области всех зубов верхней и нижней челюсти; допустимо увеличение глубины десневой борозды до 2 мм в области моляров верхней и нижней челюсти;

4. Соответствие состояния тканей пародонта **рентгенологическим признакам** интактного пародонта:

- **сохранность кортикальной замыкательной пластинки** в области всех зубов верхней и нижней челюсти; допустимо истончение кортикальной

замыкательной пластинки с вестибулярной поверхности альвеолярных отростков верхней и нижней челюсти (во фронтальном отделе) при тонком биотипе слизистой оболочки;

- *сохранность трабекулярного рисунка костной ткани* в межкорневых / межзубных перегородках (септах);

- *сохранность трабекулярного рисунка костной ткани* в теле верхней / нижней челюсти с учётом «функциональной ориентированности» трабекул (нижняя челюсть – преимущественно горизонтальное расположение трабекул, верхняя челюсть – преимущественно вертикальное расположение трабекул); сохранность петлистости (мелкая, средняя, крупная) трабекул;

Критерии исключения пациентов из контрольной группы:

1. Отягощенность хроническим генерализованным пародонтитом;
2. Прием глюкокортикоидных препаратов или других препаратов с доказанным остеопоретическим побочным действием;
3. Верифицированный глюкокортикоидный остеопороз;
4. Верифицированный диагноз менопаузы (N95.1 по МКБ-10);
5. Верифицированный диагноз постменопаузального остеопороза (M81.0 по МКБ-10);
6. Верифицированный диагноз сенильного остеопороза у пациентов обоих полов (M81.8 по МКБ-10);
7. Полная вторичная адентия зубных рядов (K08.1 по МКБ-10);
8. Верифицированная сопутствующая тяжелой соматической патология (недостаточность систем выделения, недостаточность кровообращения, декомпенсированная сердечно-сосудистая недостаточность, тяжелая эндокринная патология (ранняя хирургическая менопауза), осложнения декомпенсированного сахарного диабета; патология щитовидной железы с хроническим повышением функции и т.д.).

Пациенты всех трех групп обследовались по единому алгоритму, данные фиксировались в анкете.

2.2.2 Клинические методы исследования

2.2.2.1. Исследование пародонтального статуса

Обследование состояния полости рта пациентов всех исследуемых групп было традиционным и включало: оценку состояния полости рта (с учетом субъективных ощущений, особенностей ротовой жидкости, индексов Грина-Вермильона и КПУ, пародонтального индекса, наличие зубо-челюстных аномалий и др.).

У всех обследуемых проводили оценку гигиенического состояния полости рта с помощью индекса Грина-Вермильона (Greene J.S., Vermillion J.R., 1964), который предусматривает изучение зубного налета и зубного камня в области шеек зубов на щечной поверхности первых верхних моляров, язычной поверхности первых нижних моляров и губной поверхности резцов. Цифровые значения зубного камня суммировали и делили на общее число исследуемых зубов. Индекс гигиены Грина-Вермильона равен сумме показателей зубного налета и зубного камня.

Интенсивность поражения зубов кариесом и его осложнениями определяли с помощью индекса КПУ. Это общая сумма кариозных, запломбированных и удаленных зубов.

Оценку интенсивности воспалительного процесса тканей пародонта проводили при помощи пародонтального индекса (ПИ, по Russel, 1956). Пародонтальный индекс оценивали следующим образом:

- 0,1 – 1,0 – пародонтит легкой степени;
- 1,5 – 4,0 – пародонтит средней степени;
- 4,0 – 8,0 – пародонтит тяжелой степени.

Исследования проводились у каждого пациента до и после проведенного лечения.

Оценку кровоточивости десны определяли при помощи индекса Мюллемана-Коуэлла (1975 г.) который выявляет степень кровоточивости десневой борозды при зондировании или при давлении на зубной сосочек. Определяется у всех зубов.

- 0 – кровоточивость отсутствует;
- 1 – кровоточивость появляется не раньше, чем через 30 сек.
- 2 – кровоточивость возникает или сразу или в пределах 30 сек.
- 3 – кровоточивость отмечается при приеме пищи или чистке зубов;

$$\text{Индекс Мюллемана – Коуэлла} = \frac{\text{сумма показателей}}{\text{число обследованных зубов}} \quad (1)$$

Зондирование осуществляли на язычной поверхности I и III квадрантов и на вестибулярной поверхности II и IV квадрантов. Значение индекса определяли отдельно для каждого квадранта и выводили среднее значение для всего прикуса.

- 0 – кровоточивость отсутствует;
- I степень - отдельные точечные кровотечения;
- II степень – многочисленные точечные кровотечения или линейное кровотечение;
- III степень – заполнение кровью межзубного десневого треугольника;
- IV степень – после зондирования появляется интенсивная кровоточивость, кровь течет по зубу или десне;

Для количественной оценки воспалительного процесса в десне проводилась проба Свракова (Йодное число Свракова, 1962), в области нижних фронтальных зубов. Показатели пробы определяют в области каждого зуба:

- 0 – нет окраски;
- 2 – окрашены сосочки;
- 4 – окрашена маргинальная часть десны;
- 8 – окрашена прикрепленная часть десны;

Сумму показателей делили на количество исследованных зубов и получали показатель на один зуб. Интенсивность окраски (от светло-желтой до темно-коричневой) прямо пропорциональна степени тяжести воспалительного процесса. В зависимости от интенсивности окрашивания пробу оценивают как положительную, слабо положительную и отрицательную. Проба отражает воспаление в десне даже тогда, когда визуально его нельзя определить.

2.2.2.2. Лечение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом

Лечение пациентов с ХГП проводилось 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 года). Согласно данному протоколу лечения, в комплексной терапии пародонтита были применены терапевтическое (немедикаментозное и медикаментозное), хирургическое и ортопедическое лечение, направленное на ликвидацию воспаления в тканях пародонта, устранение пародонтального кармана, стимуляцию репаративного остеогенеза, восстановление функции зубочелюстной системы [43].

Терапевтическое лечение пародонтита проводили первым этапом и оно включало:

- проведение профессиональной гигиены полости рта;
- обучение и контроль индивидуальной гигиены полости рта;
- удаление над- и поддесневых зубных отложений ультразвуком аппаратом;
- коррекция и устранение факторов, способствующих поддержанию воспалительных процессов в пародонте, таких как: нависающие края пломб, кариозные полости, клиновидные дефекты.

- функциональное избирательное пришлифовывание для устранения преждевременных контактов зубов.

- назначение и/или проведение противомикробной терапии заключалось в обработке пародонтальных карманов 0,05% водным раствором хлоргексидина биглюконата и мирамистинном; противовоспалительной терапии заключалось в инстилляции в пародонтальные карманы настойки календулы, Мираславина, повязки с гидрокортизоновой мазью, бутадионовой, метилурациловой, Солкосерил-гелем.

Динамическое наблюдение пациентов проводилось через 1, 2, 6 недель для контроля гигиены рта и определения пародонтологического статуса, затем каждые 6 месяцев.

2.2.3 Лабораторные методы исследования

2.2.3.1. Определение биохимических маркеров остеопороза

Для определения в сыворотке крови щелочной фосфатазы, ТРКФ, пиридинолина и sRANKL у больных утром, натощак из локтевой вены проводился забор 5 мл крови из локтевой вены.

Для определения экскреции общего оксипролина с мочой у пациентов стационара собирали суточную мочу. Анализ проводили по стандартной методике I. Bergmann, R. Loxley (1963) в модификации А.А. Крель и Л.Н. Фурцевой (1968), колориметрическим способом.

Определение костного изофермента щелочной фосфатазы проводилась по методу Бодановского с использованием набора реактивов предприятия «ЭКОлаб» (г. Электрогорск Московской области) в биохимической лаборатории ГАУЗ РКПБ им. В.Н. Бехтерева.

Определение кислой фосфатазы проводилось с использованием набора реактивов ООО «Ольвекс Диагностикум» (Санкт Петербург). Все исследования проводились в биохимической лаборатории ГАУЗ РКПБ им. В.Н. Бехтерева (заведующая лабораторией - Ибрагимова Гульфия Галеевна и врач-лаборант Ханнанова Альфия Малафуровна).

Для определения пиридинолина и RANKL в сыворотке крови (метод твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа, выражали в ммольКр) у пациентов проводился забор 2 мл крови из локтевой вены, с использованием иммуноферментных наборов ЗАО «БиоХимМак» (Россия) в соответствии с инструкциями производителей. Измерения и построение калибровочных кривых проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе ВЕР 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

2.2.3.2. Определение микроэлементного статуса костной ткани

Образцы костной ткани в контрольной группе, у пациентов с ХГП удалялись лично автором в клиниках «Твой стоматолог» и «СтомаДент» (г. Казань). У больных психиатрического стационара экстрагировались хирургом-стоматологом стоматологического отделения РКПБ им. В.П. Бехтерева. Костный материал получали при удалении зубов (скусывали корневыми щипцами острые края лунок зубов, межкорневые и/или межальвеолярные перегородки).

Зубы были экстрагированы по санационным показаниям (по поводу обострения хронического периодонтита, хронического генерализованного пародонтита).

Содержание микроэлементов (кальция, стронция, цинка и меди) в костной ткани и твёрдых тканях зуба определялось методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии на приборе СА10 МП в лаборатории Академии наук Республики Татарстан (ст. научный сотрудник Валеев Всеволод Сергеевич) (рисунок 2).

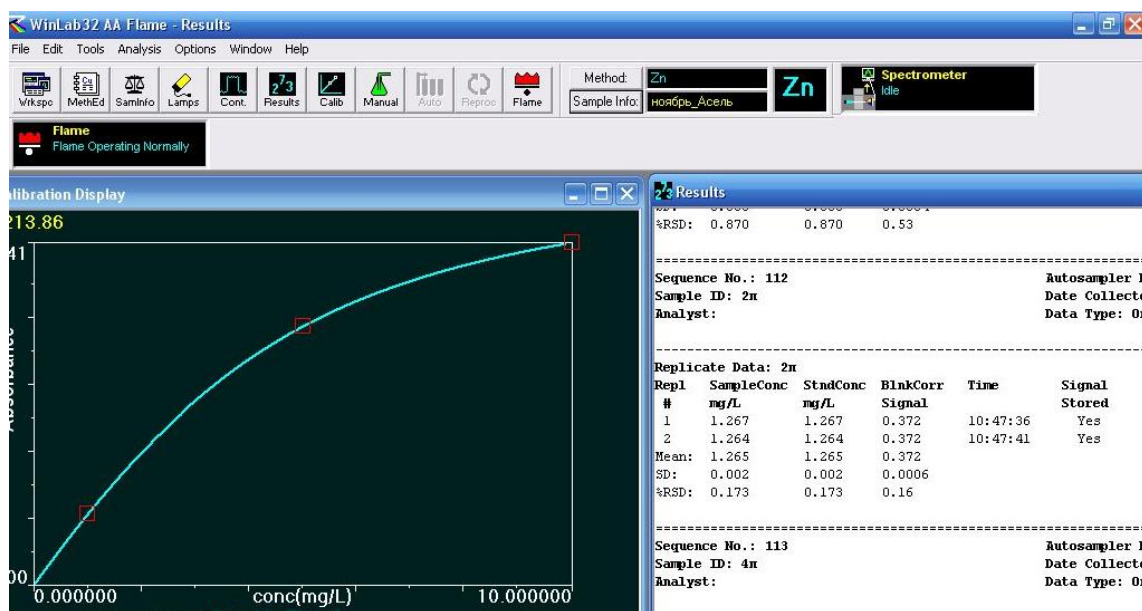


Рисунок 2 – Определение микроэлементного содержания Zn в зубах

Показания прибора пересчитывали по формуле:

$$C = \frac{AB}{M} \quad (2)$$

где C — содержание МЭ (мкг/г), A — показания прибора (мкг/мл), B — разведение пробы (мл), M — навеска пробы.

В качестве стандартов использовались различные разведения стандартных образцов ГСО. Для определения содержания микроэлементов в сыворотке крови исследуемую жидкость разводили бидистиллированной водой в соотношении 1:3 (для меди, цинка и стронция) или 1:200 (для определения магния).

Подготовка образцов костной ткани и зубов проводилась методом «сухого озоления»: тщательно промытые дистиллированной водой образцы подсушивались на фильтровальной бумаге и взвешивались с точностью 0,1 мг, затем помещались в фарфоровый тигель и сжигались в муфельной печи при 450-500°C. Полученный зольный остаток растворяли в растворе азотной кислоты и отфильтровывали. Для приготовления растворов использовались бидистиллированная вода и стеклянная посуда ГОСТ 1770-74.

2.2.3.3 Гистоморфометрическое исследование костной ткани и оценка ее плотности

Изучение состояния архитектоники костной ткани пародонта было проведено на основании результатов гистоморфометрического анализа в патологоанатомическом отделении РКБ МЗ РТ (врач-патологоанатом Дзамуков Радион Арсланович). Определялась средняя толщина трабекул костной ткани, площадь межтрабекулярного пространства и количество остеокластов (ОК) (American Society for Bone and Mineral Research, 1987). Средний диаметр трабекул (D_{trab} , MCW) выражается в мкм — показатель, отражающий среднюю ширину трабекул. Количество остеокластов подсчитывается на 1 мм^3 кости.

Для определения площади межтрабекулярного пространства была разработана методика автоматизированного подсчета. Из образцов костной ткани, полученных при операции удаления зуба, готовились гистологические препараты для дальнейшего гистоморфометрического исследования. Производилось

тотальное микроскопическое сканирование полученных гистологических срезов кости цифровым фотоаппаратом (рисунок 3).

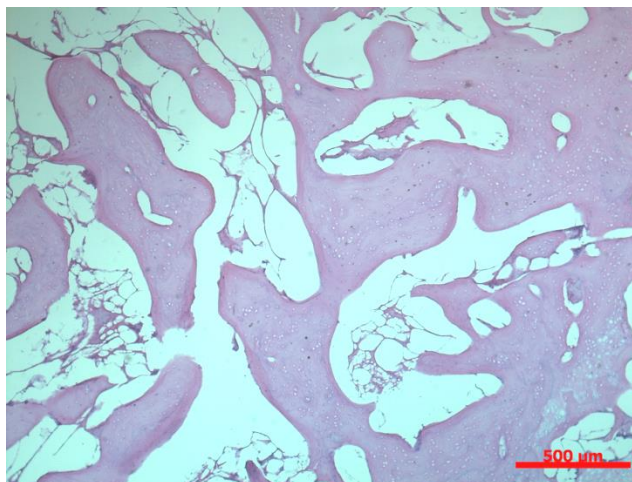


Рисунок 3 – Гистологический срез костной ткани альвеолярного отростка нижней челюсти пациента 52 года без патологии пародонта (x200)

Полученные изображения обрабатывались компьютерной программой «PhotoM-1.21» в два этапа: 1) перевод цветной фотографии в высококонтрастное черно-белое изображение; 2) определение площади черного и белого цветов на фотографии в процентах, что соответствовало площади костных балок и межбалочных пространств (полостей) (рисунок 4).



Рисунок 4 – Гистологический срез костной ткани альвеолярного отростка нижней челюсти пациента 52 года без патологии пародонта, бинарная обработка фото препарата с «Рисунка 3» (x200)

Таким образом, чем больше показатель площади межтрабекулярного пространства, тем вероятнее диагноз «остеопения» и «остеопороз».

Определение плотности костной ткани проводили по усовершенствованному экспресс-методу (патент РФ №2004100479, авторы: В.А. Абдульянов, Мухамеджанова Л.Р., Н.М. Грубер, И.М. Галиев), в основу которого положено определение плотности по массе и объему твердого тела [66]. Полученный образец костной ткани промывают и высушивают. Далее взвешивают заранее приготовленный шприц с дистиллированной водой, взвешивают образец, погружают его в шприц с водой. Из шприца удаляют воду в объеме, равном объему вытесненной образцом воды, и снова взвешивают шприц с образцом. Далее плотность образца ρ определяют по формуле:

$$\rho = \frac{B * \rho_B}{(A+B-C)} \quad (3)$$

где A – вес шприца с дистиллированной водой, B – вес образца, C – объем вытесненной воды, ρ_B – плотность дистиллированной воды.

Вес C складывается из веса объекта B и веса воды со шприцем A , за минусом веса воды, которую вытеснил образец. Вес вытесненной воды равен плотности воды, умноженной на объем образца ($\rho_B * V$).

$$\text{Таким образом, } C=B+A - \rho_B * V, \quad (4)$$

$$\text{Объем образца равен: } V=(A+B-C)/ \rho_B, \quad (5)$$

$$\text{Плотность объекта равна: } \rho = B * \rho_B / (A+B-C) \quad (6)$$

Наш метод определения костной плотности был запатентован (Патент на изобретение 2747125 РФ, МПК G01N 33/48 (2006.01). «Способ определения плотности костной ткани в челюстных костях для проведения дентальной имплантации». Зарегистрирован в Государственном реестре полезных моделей РФ 28.04.2021. – Бюл. №13. Авторы: Ильина Р.Ю., Дзамуков Р.А., Мухамеджанова Л.Р.).

Клинический пример расчета костной плотности

Пациентка П., 63 года, обратилась по поводу разрушения зубов на нижней челюсти, затруднения при пережевывании пищу. После осмотра врача-ортопеда рекомендовано удаление 1.7, 2.8, 3.5, 3.6, 4.5, 4.6 зубов, перелечивание 1.2, 2.1, 2.6 зубов, в связи с наличием дефектов эндодонтического лечения и прилегания пломб, с последующим восстановлением зубного ряда на нижней челюсти несъемными протезами с опорой на дентальные имплантаты в области 3.5, 3.6, 4.5, 4.6 зубов. Из анамнеза пациентки: кистозные образования в правой доле щитовидной железы, три года на приеме тироксина. Год назад перенесла перелом лучевой кости предплечья, полученном при падении на улице.

Пациентка направлена на ортопантомографию, при осмотре рентгенограммы выявлен крупноячеистый характер костной ткани с истончением кортикальной пластинки в области углов нижней челюсти.

Под инфильтрационной анестезией 3,4 мл артикаина было проведено удаление 1.7, 2.8, 3.5, 3.6, 4.5, 4.6 зубов. В лунке удаленного 2.8 зуба был проведен забор костной ткани (часть бугра верхней челюсти). Образец костной ткани был промыт, высушен и измерен на электронных весах (CAS MWP-300). Его вес составил 1,644 г. Далее проведено взвешивание шприца с дистиллированной водой в объеме 1 мл, вес которого составил 17,891 г. Затем полученный образец костной ткани помещен в шприц и проведен набор воды в шприце до отметки в 1 мл. Измерен вес образца со шприцем на весах, он составил 17,989 г.

Плотность образца костной ткани был вычислена по формуле:

$$\rho_k = \frac{A}{A + B - C} = \frac{1,644}{1,644 + 17,891 - 17,989} = 1,063 \text{ г/см}^3 \quad (7)$$

где А – вес образца костной ткани;

В – вес шприца с жидкостью;

С – вес шприца с жидкостью и образцом;

Таким образом, показатель костной плотности у пациентки П. ниже значений нормы в данном возрастном диапазоне. Пациентка направлена на консультацию к врачу-эндокринологу для проведения дополнительного обследования костной ткани. После получения результатов исследования будет выбрана дальнейшая тактика лечения пациентки, при выявленной остеопении или остеопорозе пациентке может быть предложено съемное протезирование зубного ряда на нижней челюсти.

2.2.3.4 Лучевые методы исследования

Ультразвуковая денситометрия костной ткани

В нашем исследовании минеральную плотность костей периферического скелета определяли методом ультразвуковой остеоденситометрии с помощью переносной системы Sunlight Omnisense TM 7000 S. Исследования проведены в отделениях РКПБ им. В.П. Бехтерева. Скорость распространения ультразвуковых волн определяли на дистальной трети лучевой кости, проксимальной фаланге III пальца руки, середине тела большеберцовой кости. Этот критерий позволяет оценивать плотность костей скелета в виде показателей T или Z. Показатель T отображает отношение значения скорости распространения ультразвуковых волн к данным, полученным для здоровых молодых взрослых. Z – это число средних квадратичных отклонений выше или ниже значений скорости распространения ультразвука, полученных для пациентов сходной возрастной группы.

С целью определения изменений в кортикальной и трабекулярной кости альвеолярного отростка челюстей пациентов контрольной группы и пациентов психиатрического стационара проведено лучевое исследование (компьютерная рентгеновская конусно-лучевая томография, MORITA, Japan, 2008) до начала антирезорбентной терапии и по окончании лечения в группах пациентов без психиатрической патологии.

Так как наиболее плотные участки костной ткани располагаются в области тела нижней челюсти, исследовали зону межкорневой перегородки 47 зуба.

Выявляли деструктивные изменения в кортикальной и трабекулярной кости, а также определяли минеральную плотность костной ткани. При определении минеральной плотности кости были использованы рекомендации Ронь Г.И. и соавт. (2015) [89].

По данным конусно-лучевой компьютерной томографии на томографе MORITA в области межзубных перегородок нижнего второго моляра справа была проведена денситометрия. При отсутствии нижнего второго моляра измерялась плотность в области второго моляра на противоположной стороне. При отсутствии обоих вторых моляров на нижней челюсти измерение проводилось в проекции отсутствующих корней 47 зуба.

Псевдотрехмерная реконструкция (трехмерное компьютерное изображение) верхней и нижней челюстей в режиме просмотра «online» с помощью манипулятора «мыши» позволяет выполнить денситометрию в трех рентгеномографических срезах: сагиттальном, аксиальном и коронарном. Три томографических среза имеют одну точку пересечения (определяется при помощи инструмента «прямоугольник» - «перекрестие»). С целью получения среднего значения показателя денситометрии — максимальной плотности в данной области (минеральная плотность костной ткани) — находилось его среднее арифметическое. «Захватывали» в объем (квадрат) только интересующую нас ткань — межзубную перегородку, которая состоит из трабекул и межтрабекулярного пространства. Допускаем, что максимальная плотность — это плотность трабекул (рентгенологическая минеральная плотность костной ткани в условных единицах), а минимальная — это плотность межтрабекулярного пространства. На интересующую область с помощью манипулятора «мыши» наводилось окно «настроить перекрестие» (в правом нижнем углу монитора), после наведения окна на панели справа находили функцию «настройки серого», нажатием правой клавиши «мыши» получали значение минеральной плотности кости. МПКТ определяли в условных единицах (у.е.) [89].

Также оценивался рисунок трабекулярной кости (мелкопетлистый, среднепетлистый и крупнопетлистый) и сохранность функциональной

ориентации костных трабекул (на верхней челюсти - вертикальная, на нижней челюсти - преимущественно горизонтальная). В области отдельно взятых зубов оценивалась сохранность кортикальной пластинки, а также выраженность степени её истончения и потери минеральной плотности (эндокортикальный, субкортикальный остеопороз).

При воспалительно-деструктивных заболеваниях пародонта оценивали убыль костной ткани альвеолярного гребня (равномерная, неравномерная), а также тип убыли трабекулярной кости в области каждого зуба (вертикальный, горизонтальный). Оценивалась деструкция кости в области фуркации с образованием фуркационных дефектов I, II, III классов; тригональные дефекты костной ткани, возникающие в области очагов травматической окклюзии; воронкообразные дефекты костной ткани, эндопародонтальные очаги деструкции кости [64, 73].

2.2.4 Статистические методы, использованные для обработки результатов исследования

При выборе метода статистической обработки полученных данных, был проведен анализ всех числовых параметров с использованием критерия Колмогорова-Смирнова в программе SPSS-13.0 for Windows, который позволяет определить отличается ли заданное распределение выборки данных от нормального (эксцесс и асимметрия распределения равны 0) и равномерного (значения распределены с одинаковой плотностью) и экспоненциального [18].

Пример отчета о нормальном распределении выборки (индекса КПУ) в программе SPSS-13.0 for Windows представлен на рисунке 5. В результате проведенного анализа, было выявлено, что все числовые данные исследованных параметров соответствуют нормальному распределению. Поэтому для дальнейшей статистической обработки использовались параметрические методы описательной статистики. Для характеристики совокупностей использовалось среднее значение и стандартное отклонение. Среднее значение вычислялось по

формуле, где в числителе сумма значений признака для всех членов совокупности, а в знаменателе число членов совокупности [18].

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test		
		КПУ
N		813
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	18,46
	Std. Deviation	8,703
Most Extreme Differences	Absolute	,060
	Positive	,060
	Negative	-,050
Kolmogorov-Smirnov Z		1,706
Asymp. Sig. (2-tailed)		,006

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Рисунок 5 – Пример отчета о распределении выборки индекса КПУ по критерию Колмогорова-Смирнова в программе SPSS-13.0 for Windows

Для оценки стандартного отклонения, т.е. среднего квадратичного отклонения от среднего арифметического, рассчитывалось выборочное стандартное отклонение по следующей формуле:

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X - \mu)^2}{n - 1}} \quad (8)$$

где S – стандартное отклонение, μ - среднее значение совокупности, а n – число членов совокупности.

Пример расчета среднего значения и стандартного отклонения в программе SPSS -13.0 for Windows представлен на рисунке 6.

Для оценки статистически значимых различий между двумя выборками данных, был использован t – критерий Стьюдента, т.к. большинство наших значений выборок имело нормальное распределение.

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
гигиенический индекс	812	,00	7,00	1,6977	1,09555
Valid N (listwise)	812				

Рисунок 6 – Пример отчета описательной статистики по гигиеническому индексу в программе SPSS-13.0 for Windows

Для сравнения значений изучаемых параметров до и после проведенного лечения, использовали Independent-samples T test (t-критерий для независимых выборок), т.е. определялись статистические различия одной и той же переменной. Расчет t-критерия Стьюдента проводится по формуле:

$$t = \frac{X_1^2 - X_2^2}{\sqrt{(M_1^2 + M_2^2)}} \quad (9)$$

где X_1 и X_2 – это средние арифметические значения переменных в группах до и после проведенного лечения, а M_1 и M_2 – это величины средних ошибок.

Результат сравнения средних значений с применением t-критерия оценивался по уровню значимости. Если результат анализа показал, что значение p-уровня не превышает 0,05, то с вероятностью не более 5% различия являются случайными. Т.е. делается вывод о статистической достоверности различий. В случае, если значение $p > 0,05$, то различие признается недостоверным и не подлежит дальнейшему анализу [18].

Пример анализа значимости статистических различий значений гигиенического индекса до и после проведенного лечения по t-критерию Стьюдента в программе SPSS -13.0 for Windows показан на рисунке 7. Статистическую значимость различий долей в двух выборках оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона (хи-квадрат). Для анализа категориальных данных и таблиц сопряженности использовался точный критерий Фишера. При статистической достоверности (p) более 0,05 делали вывод об

отсутствии статистически значимых различий, а при значении p менее 0,05 – об их наличии.

One-Sample Statistics

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
r	Glafe	40	,7875	,60875	,09625
	GI	40	2,0398	,93643	,14806

Рисунок 7 – Пример отчета по t-критерию Стьюдента значимости статистических различий гигиенического индекса (GI) до и после лечения в программе SPSS-13.0 for Windows

Для определения статистической взаимосвязи двух или нескольких наблюдаемых признаков с количественной шкалой измерения и, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции Пирсона, который также рассчитывался в программе SPSS (пример представлен на рисунке 8). Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия.

С целью изучения связи между явлениями, представленными неколичественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Correlations

		возраст	КПУ
возраст	Pearson Correlation	1	,661**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	813	813
КПУ	Pearson Correlation	,661**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	813	813

** . Correlation is significant at the 0.01 level

Рисунок 8 - Пример отчета по коэффициенту корреляции Пирсона между возрастом и индексом КПУ в программе SPSS-13.0 for Windows

Значения коэффициентов корреляции интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока, где значения силы связи варьировались от отсутствия связи (менее 0,1), слабой связи (от 0,1 до 0,3), умеренной (от 0,3 до 0,5), заметной (0,5 до 0,7), высокой (от 0,7 до 0,9) и весьма высокой (от 0,9 до 0,99) [47].

Если рассчитанное значение t было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делался вывод об отсутствии статистической значимости взаимосвязи. Если больше – то корреляционная связь считалась статистически значимой.

2.3 Экспериментальный этап исследования

В доступной литературе экспериментальный остеопороз в большей части исследований проводился путем овариэктомии у крыс-самок [59, 219]. Описаны также методики воссоздания глюкокортикостероидного остеопороза, путем введения различных доз препаратов [13]. В 60-х годах была выведена специальная порода крыс породы Охус, которая подвергалась преждевременному старению с возникновением развернутой картины сенильного остеопороза [33]. Именно на этой породе крыс исследовалась эффективность антирезорбентных лекарственных препаратов [63]. В литературе описаны эксперименты по оценке костной ткани при введении крысам рисперидона [113]. При этом выявлено уменьшение толщины костных балок, утончение кортикальной пластинки поясничных позвонков и увеличение в плазме крови маркеров резорбции костной ткани. Но в литературе не было обнаружено опыта проведения экспериментального остеопороза на фоне приема галоперидола и методов его коррекции антирезорбтивными средствами.

На базе ФГБОУ ВО «Казанская академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» (заведующая кафедрой Каримова Руфия Габдельхаевна) на подопытных крысах породы Вистар был проведен эксперимент. На начало эксперимента возраст виварийных 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. Крысы находились в

просторных клетках, при естественном освещении, на смешанном зерновом и овощном питании, в свободном доступе к воде. После адаптации к клеткам крысы были разделены на четыре группы: 1-ая группа – контрольная; 2-ая группа – на приеме галоперидола; 3-я группа – на приеме галоперидола с димефосфоном; 4-ая группа – на приеме галоперидола с этидроновой кислотой. В каждой группе было 10 крыс. Длительность эксперимента составила 90 дней.

Галоперидол вводился внутривентрально по схеме: с 1-й по 10-й день в дозе 15 мг/кг в сутки (вводился 1 мл 0,15% р-ра галоперидола), с 10-го по 20-й день – в дозе 10 мг/кг в сутки (1 мл 0,1% р-ра) и с 20-го по 90 день – в дозе 5 мг/кг (1 мл 0,05% р-ра). 0,5% раствор галоперидола разводился физиологическим раствором и вводился из расчета 1 мл препарата на 100 мг веса крысы.

15% раствор димефосфона разводился дистиллированной водой и вводился крысам 3-ей группы перорально через катетер в дозе 208 мг на кг веса один раз в сутки. 20% раствор этидроновой кислоты также разводился дистиллированной водой и вводился крысам 4-ой группы перорально один раз в сутки в дозе 45 мг на кг веса.

Перед началом эксперимента и при его завершении у виварийных животных всех групп проводился забор крови из хвостовой вены с определением общего кальция плазмы крови методом колориметрии с О-крезолфталейном, ммоль/л; активности щелочной фосфатазы сыворотки крови (метод кинетический колориметрический, Ед/л) на спектрофотометре СФ-46 (ОАО ЛОМО, Санкт-Петербург). Для определения в моче оксипролина крысы перемещались на три дня в обменные клетки. По окончании процесса адаптации проводился сбор суточной мочи. Определение свободного оксипролина проводилось методом кинетической колориметрии согласно методике I. Bergmann, R. Loxley (1963) в модификации А.А. Крель и Л.Н. Фурцевой (1968).

Виварийных животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом в соответствии с Международными нормами (Council of the European Communities Directive 86/609/EES). Затем выделяли позвоночник и на дентальной рентгеновской установке «Sirona» (Германия) проводили

исследование костной ткани. Выявлялись патологические переломы, зоны остеопороза (эндокортикальные, субкортикальные, трабекулярные), истончение кортикальной пластинки, вывихи позвонков.

Выделенные позвонки животных и зубы освобождались механически от мягких тканей и подвергались микроэлементному исследованию на содержание в костной ткани микроэлементов (Ca, Sr, Zn, Cu) методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии на приборе СА10 МП в лаборатории Академии наук Республики Татарстан (ст. научный сотрудник Валеев Всеволод Сергеевич).

Выделенные позвонки животных подвергали гистоморфометрическому анализу в патологоанатомическом отделении РКБ МЗ РТ (врач-патологоанатом Дзамуков Радион Арсланович). Определялась средняя толщина трабекул костной ткани, площадь межтрабекулярного пространства и количество остеокластов (ОК) (American Society for Bone and Mineral Research, 1987). Средний диаметр трабекул (Dtrab, MCW) выражается в мкм – показатель, отражающий среднюю ширину трабекул. Количество остеокластов подсчитывается на 1мм³ кости. Плотность кости и площадь межтрабекулярного пространства определялись по выше описанным методикам.

Протокол эксперимента

Экспериментальное исследование проводилось на базе вивария ФГБОУ ВО «Казанская академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана». На проведение исследования присутствовал договор о совместной деятельности.

Перед началом эксперимента всем подопытным крысам проводилось биохимическое исследование крови:

1. Щёлочная фосфатаза;
2. Общий кальций крови;
3. Оксипролин мочи;

Были приняты следующие дозы препаратов:

- 1) Галоперидол – 5 мг на кг веса;
- 2) Димефосфон – 208 мг на кг веса;

3) Этидроновая кислота – 45 мг на кг веса;

Растворы препаратов вводили из расчета:

1 мл раствора на 100 г массы крысы,

Т.е. 2 мл на 200 г, 2,2 мл на 220 г и т.д.

Крысы делились на четыре группы (по 10 особей в каждой группе):

1 группа – контрольная (животным ничего не вводили);

2 группа – вводился внутрибрюшинно галоперидол каждый день по 1 мл 0,05% р-ра.

Для получения 0,05% р-ра из фабричного 0,5%, нужно 1 мл ампульного раствора прибавить 9 мл воды (или физ. р-ра);

3 группа - вводилось внутрибрюшинно каждый день по 1 мл 0,05% раствора галоперидола + 1 мл 2,08% р-ра димефосфона (перорально).

Для приготовления 2,08% р-ра димефосфона из фабричного 15% р-ра, нужно 1 мл 15% р-ра димефосфона разбавить 6,2 мл дист. воды (или физ. раствора).

4 группа - вводилось внутрибрюшинно каждый день по 1 мл 0,05% раствора галоперидола + 1 мл 0,45% р-ра этидроновой кислоты (перорально);

Для приготовления 1 мл 0,45% р-ра этидроновой кислоты, нужно к 1 мл 20% раствора добавить 43,4 мл дистиллированной воды или физ. р-ра.

Через три месяца эксперимента (90 дней), проводилось биохимическое исследование крови и мочи всех животных:

1. Щёлочная фосфатаза;
2. Кальций крови ионизированный;
3. Оксипролин мочи;

Постмортально (проводилось под эфирным наркозом):

1. Рентгенология поясничных позвонков и костей конечностей;

2. Выделение поясничных позвонков для последующей гистоморфометрии костной ткани (фиксация в растворе формалина);

3. Выделенные грудные позвонки (2-3 шт.) и удаленные зубы (2-3- шт) (без фиксации в растворах, с возможной заморозкой) сохранялись для микроэлементного исследования;

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты фармакоэпидемиологического исследования

Всего за период с 1996 по 2010 годы травмы диагностированы у 814 пациентов психиатрического стационара. Из них под категорию «остеопоротические переломы» были включены 429 случаев (52,73%), т.е. половина всех травм в РКПБ. В данную категорию включались переломы, которые считаются типичными для остеопороза – переломы шейки бедренной кости, костей предплечья и компрессионные переломы позвоночника [34, 44, 72]. Не включались в данную группу переломы, полученные пациентами в молодом возрасте в результате попыток суицида, побега.

В категорию «остеопоротические переломы» включались больные старше 45 лет, получившие травмы в результате падения «с высоты собственного роста» непосредственно в стационаре. В разные годы доля остеопоротических переломов варьировала от 22,92% (2003 г.) до 71,05% (1999 г.). Средний возраст пациентов, перенесших травму – $43,15 \pm 9,85$, средний возраст пациентов с остеопоротическими переломами – $65,23 \pm 3,03$ ($p < 0,01$). Столь значимый разрыв между средним возрастом пациентов объясняется причинами остальных травм. Переломы, полученные при попытке побега и суицида, получали, в основном, люди молодого возраста. Остеопоротические переломы более характерны для старшей возрастной группы. С этим связаны и гендерные различия. В группе пациентов с остеопоротическими переломами преобладали женщины – 304 чел. (73,8%), в остальных травмах различия между полом были недостоверны (53,73% женщин и 46,27% мужчин).

В структуре остеопоротических переломов во все исследуемые годы преобладали переломы проксимального отдела бедренной кости – от 71,05% (в 2004 г.) до минимальных 21,74% (в 2005 г.) (таблица 7).

Данный вид переломов также преобладал в возрастной группе 65 лет и старше. У молодых пациентов переломы шейки бедренной кости

диагностировались с другими сочетанными травмами при попытках побега и суицида.

Таблица 7 – Статистика остеопоретических переломов у пациентов психиатрического стационара в период с 1996 по 2010 гг. (%)

Года	Доля остеопоретических переломов от общего кол-ва травм	Доля травм различных локализаций от общего кол-ва остеопоретических переломов		
		Проксимальный отдел бедренной кости	Компрессионные переломы позвоночника	Кости предплечья
1996	65,0	46,15	30,77	23,08
1997	56,76	38,09	23,81	14,29
1998	60,71	41,18	23,53	23,53
1999	71,05	44,44	25,93	18,52
2000	51,22	33,33	19,05	19,05
2001	61,91	53,85	12,82	20,51
2002	50,0	55,17	10,34	10,34
2003	22,92	54,55	27,27	36,36
2004	59,38	71,05	7,89	13,16
2005	44,23	21,74	8,69	30,44
2006	63,01	44,83	10,34	24,14
2007	56,89	45,46	18,18	24,24
2008	36,47	35,48	22,58	19,36
2009	54,12	26,06	17,39	23,91
2010	37,36	23,53	11,76	38,24
M±m	52,73±14,12	42,33±12,84	18,02±18,65	22,61±17,93

В старшей возрастной группе данную травму больные получали при падении на твердую поверхность (пол), часто непосредственно в период госпитализации. 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 обозначенной локализации приходилось на возрастную группу 65-70 лет, при этом различия между полом были недостоверны (48,5% женщины и 56,5% мужчины).

Наибольшее число случаев переломов приходилось на возрастные группы 60-64 года и 65 лет и старше как среди мужчин, так и среди женщин (таблица 8). У женщин частота переломов была достоверно выше после 60 лет (по сравнению с мужчинами) [72].

Таблица 8 – Число пациентов психиатрического стационара, получивших переломы (разделение по возрастным группам и полу (%))

Возрастные группы	Мужчины	Женщины
16-34	26 (56,52)	20 (43,48)
35-49	32 (55,17)	26 (44,83)
50-54	48 (53,33)	42 (46,67)
55-59	54 (50,94)	52 (49,06)
60-64	88 (36,97)	145 (63,03)*
65 лет и старше	114 (39,86)	168 (60,14) *
Итого:	362	453

Примечание – достоверность статистических различий между мужчинами и женщинами - * - $p < 0,01$

Анализ причин переломов у пациентов психиатрического стационара выявил высокую долю падений непосредственно в стационаре (таблица 9). Более половины всех травм пациенты получали при потере равновесия, резком вставании, падении с кроватей, лестниц, при сопротивлении медперсоналу. Длительный приём психотропных средств приводил к головокружению, гипостатическим обморокам, вялости и сонливости, двигательным нарушениям [98]. Локализация таких переломов соответствует остеопоротическим – это шейка бедренной кости, кости предплечья, ребра.

Вторая по частоте причина травм – это попытка суицида (4,69-21,62% всех травм). Переломы при этом диагностировались преимущественно сочетанные,

средней и тяжелой степени. Попытки побега пациентов психиатрического стационара чаще связаны с прыжками с высоты. Поэтому локализация переломов также типична – это пяточная кость, кости голени и таза, компрессионные переломы позвоночника.

К другим причинам травм у пациентов психиатрического стационара относятся переломы при транспортных происшествиях (чаще сочетанные травмы), драки (преимущественно травмы челюстно-лицевой области и пястные кости кисти), падения на улице и дома.

Таблица 9 – Причины травм у пациентов психиатрического стационара в период 1996 -2010 гг. (%)

Годы	Причины травм			
	Падения в стационаре	Попытка суицида	Попытка побега	Другие причины
1996	45,0	20,0	5,0	30,0
1997	35,14	21,62	5,4	37,84
1998	57,14	14,29	-	28,57
1999	57,89	7,89	5,26	28,96
2000	58,54	17,07	2,44	21,95
2001	46,03	15,87	4,76	33,34
2002	44,83	12,07	6,89	36,21
2003	43,75	14,58	14,58	27,09
2004	57,81	4,69	3,13	34,37
2005	55,77	15,38	3,85	25,0
2006	54,35	8,69	4,35	32,61
2007	62,07	8,62	1,72	27,59
2008	45,88	16,47	10,59	27,06
2009	47,06	17,65	5,88	29,41
2010	57,14	17,58	6,59	18,69

Анализ числа умерших пациентов в результате осложнений полученных травм свидетельствует о высокой летальности (от 9,89 до 35,94%) с небольшой тенденцией к уменьшению (таблица 10). Основным осложнением переломов у пациентов психиатрического стационара явилось развитие гипостатической пневмонии, диагностированной у 36,8-77,4% больных [34].

Таблица 10 – Анализ летальности от осложнений после переломов у пациентов психиатрического стационара в период 1996-2010 гг. (%)

Годы	Доля умерших больных от общего числа пациентов, перенесших травму	Доля умерших больных при переломе бедренной кости от общего числа умерших от травм	Доля умерших больных после травм от больничной летальности
1996	15,0	33,33	3,09
1997	10,81	75,0	4,71
1998	35,71	40,0	6,52
1999	39,47	46,66	7,93
2000	29,27	25,0	6,16
2001	26,98	52,94	3,18
2002	22,41	46,15	5,81
2003	18,75	44,44	7,25
2004	35,94	82,61	8,13
2005	19,23	20,0	4,05
2006	23,91	54,55	7,21
2007	31,03	55,56	6,83
2008	12,94	45,46	5,07
2009	23,53	35,0	9,85
2010	9,89	33,33	6,62

Постельный режим, побочные эффекты психотропных средств (склонность к тромбозам), общее тяжёлое состояние, наличие нескольких нозологических форм хронических заболеваний и преклонный возраст больных, приводили к застойным явлениям в легких, развитию пролежней. Все это, в итоге, заканчивалось летальным исходом в результате сердечно-легочной недостаточности. Наибольшее число летальных исходов наблюдалось при переломах шейки бедренной кости (20-82,6% от общего числа умерших больных при переломах) (см. таблицу 10). На втором месте – сочетанные травмы. При анализе архивных историй болезни обращали на себя внимание несоответствие вида и тяжести травмы с развитием осложнений с последующим летальным исходом. Так, например, переломы нескольких ребер без смещения приводили к развитию гипостатической пневмонии и смерти больного.

Доля умерших больных от осложнений травм от общего количества умерших пациентов в РКПБ в исследуемый период практически не менялась, имея небольшую тенденцию к увеличению (от 3,09% до 9,85%) и в среднем составила 6,16% (см. таблицу 10).

Доля осложнений переломов в разные годы варьировала, но имела тенденцию к увеличению – от 2,22 в 98 г. до 13,5% в 2010 году. Возможно, это связано с общим увеличением числа госпитализированных больных и соответственно, с увеличением числа полученных и диагностированных травм (таблица 11).

Число осложнений после перенесенных травм регистрировалось в 1,5 раза больше у пациентов психиатрического стационара мужского пола (таблица 11). При этом, обращает на себя внимание средний возраст больных с осложнениями травм - $49,3 \pm 11,6$ лет (пациенты работоспособного возраста, с нормальным уровнем регенеративных процессов в организме). Возможно, фоновое психическое заболевание и длительный прием психотропных препаратов с остеопоретическим побочным эффектом, замедляет консолидацию костных фрагментов. Доля женщин среди пациентов с осложнениями травм варьировалась в разные годы от 0 в 2002 году до 100% в 2003, но в среднем у мужчин количество

осложнений после перенесенных травм было статистически достоверно больше в 1,5 раза ($\chi^2 = 0,095$; $p = 0,0108$). Пациенты мужского пола чаще нарушают больничный режим, не следуют назначениям врача, что приводит к более частому возникновению осложнений.

Таблица 11 – Частота осложнений травматических переломов у пациентов психиатрического стационара и распределение по полу и возрасту в период с 1995 по 2010 гг.

Года	Общее число травм (абс. число)	Осложнения травм (абс. число/%)	Доля женщин среди осложнений (%)	Доля мужчин среди осложнений(%)	Возраст М±m
2010	74	10 (13,5)	80	20	49,3±8,14
2009	84	8 (9,5)	25	75	57,9±10,08
2008	86	8 (9,3)	50	50	56,9±10,55
2007	54	4 (7,4)	0	100	46,2±9,08
2006	48	6 (12,5)	33,3	66,6	61±8,91
2005	52	3 (5,77)	33,3	66,6	51,2±10,66
2004	64	11 (17,2)	36,4	63,6	46,8±9,33
2003	47	1 (2,1)	100	0	25
2002	54	3(5,6)	0	100	53,3±7,16
2001	65	2 (3,1)	50	50	63±5,52
2000	45	4 (8,9)	50	50	55,3±6,71
1999	42	3 (7,1)	0	100	49,5±5,67
1998	45	1 (2,2)	0	100	45
1997	33	1 (3,0)	100	0	27
1996	22	1 (4,6)	0	100	30
Всего	815	66 (8,1)	39,7	60,3	49,3±11,6

В структуре осложнений переломов у пациентов психиатрического стационара преобладали диагнозы «замедленная консолидация» и «неправильно сросшиеся переломы», которые в совокупности составили 48,6% всех осложнений (рисунок 9).

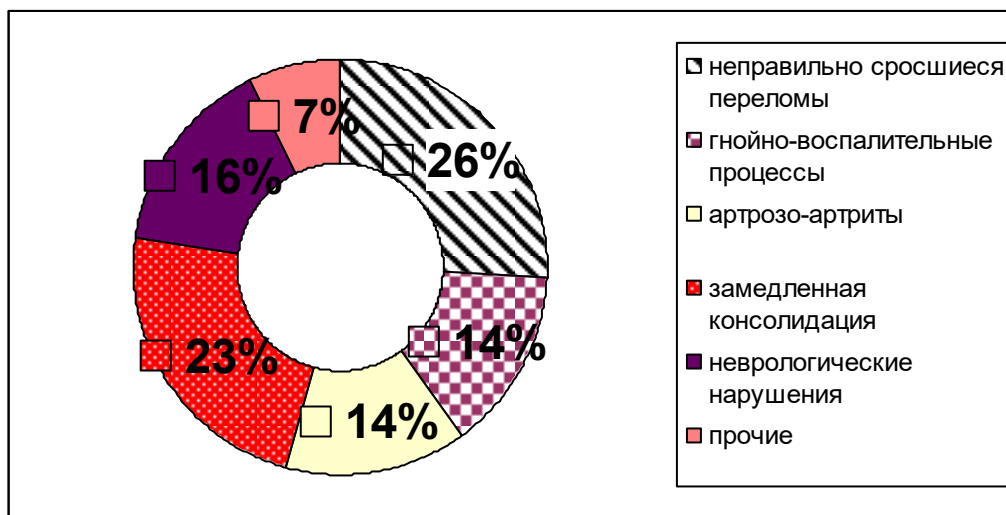


Рисунок 9 – Структура осложнений травматических переломов у пациентов психиатрического стационара в период 1996-2010 гг.

Высокая частота неправильного сращения костей часто связана со смещением костных фрагментов по причине двигательных нарушений у пациентов психиатрического стационара в виде гиперкинезов на фоне приема нейролептиков, повторных травм при попытках побега и суицида, самовольного снятия гипса при несоблюдении предписаний лечащего врача. Неправильно сросшиеся переломы в 44,4% случаев разрешались в посттравматическую деформацию, в 16,7% случаев формировался ложный сустав, в 22,2% посттравматическая деформация сопровождалась контрактурой нижних конечностей, а также их укорочением. В 16,7% случаев потребовалось повторное оперативное вмешательство с целью восстановления анатомии поврежденного сегмента конечности.

В возрастном аспекте переломы с замедленной консолидацией наблюдались чаще у лиц старшей возрастной группы (более 70 лет), что связано с явлениями сенильного остеопороза и общим замедлением обмена веществ в организме. Несрастание костных фрагментов с формированием ложного сустава имело место

в 76,7% наблюдений при переломах шейки бедренной кости. На рентгенограмме при этом определялась линия перелома без признаков образования костной мозоли.

Отсутствие адекватной репозиции отломков при открытых переломах – одна из причин возникновения хронического остеомиелита. У пациентов психиатрического стационара он наблюдался в 5,8% случаев, чаще свищевая форма. Реже остеомиелит осложнялся флегмонами и абсцессами. У 2-х больных произошел некроз головки плечевой и бедренной кости. В 8,6% случаев происходило нагноение раны при открытом переломе или при нагноении посттравматической гематомы. В процессе лечения отмечалась тяжесть течения гнойно-воспалительного процесса с переходом в затяжную форму.

Неврологические осложнения составили 15,7% случаев от общего количества всех посттравматических нарушений (рисунок 10). Из них 63% были связаны с перенесенными компрессионными переломами позвоночника, а также диагностировались люмбалгии, парезы различных локализаций. В 27,3% случаев неврологических осложнений выявлялся травматический неврит лучевого нерва и 9,1% - нейропатии большеберцового нерва.

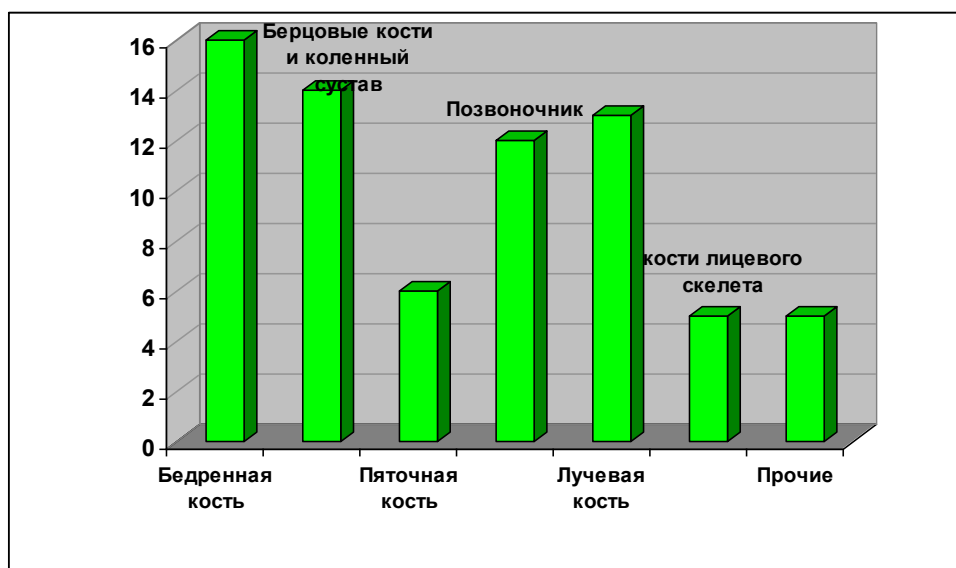


Рисунок 10 – Распределение пациентов психиатрического стационара по локализации осложнений переломов в период 1996-2010 гг. (в абсолютных цифрах)

У 7,1% пациентов психиатрического стационара, перенесших травму, регистрировался остеопороз головок плечевой и бедренной костей. Данная патология сопровождала артрозо-артриту соответствующих суставов и была связана с воспалительным процессом. 47,5% всех осложнений регистрировались при переломах костей нижних конечностей – это шейка бедренной кости, а также кости голени (см. рисунок 10). В первую очередь это связано с тем, что травмы данных областей являются наиболее распространенными среди пациентов психиатрического стационара. Более половины общего количества переломов шейки бедренной кости пациенты получали при потере равновесия, резком вставании, падении с кроватей, лестниц, при сопротивлении медперсоналу. Длительный приём психотропных средств приводил к головокружению, гипостатическим обморокам, вялости и сонливости, двигательным нарушениям. Кости предплечья – вторая по частоте локализация всех осложнений переломов (18,8%). Переломы дистального отдела лучевой кости часто возникают на фоне остеопороза и также распространены среди пациентов психиатрического стационара [45]. Переломы пяточной кости и компрессионные переломы позвоночника, встречаются также достаточно часто – 8,7% и 17,4% соответственно. Данный вид переломов связан с попытками суицида (4,69-21,62% всех травм) и побега. Попытки побега пациентов психиатрического стационара чаще связаны с прыжками с высоты. Поэтому локализация переломов также типична – это пяточная кость, кости голени и таза, компрессионные переломы позвоночника.

При анализе историй болезни пациентов психиатрического стационара был проведен детальный разбор факторов риска развития вторичного остеопороза, в зависимости от типа принимаемой психотропной терапии (таблица 12).

Было выявлено, что индекс массы тела (ИМТ) у пациентов психиатрического стационара, в основном, соответствовал норме (20-25), но с тенденцией к уменьшению. В группе больных, принимавших комбинацию психотропных препаратов, индекс массы тела был наименьшим ($M=19,62$). Возможно, это связано с тем, что данная группа пациентов имеет более

длительный стаж госпитализации (M=13,25 лет), и более длительный период терапии психотропными препаратами (таблица 12).

Таблица 12 – Факторы риска у пациентов психиатрического стационара с разными типами психотропной терапии

Факторы риска	Типичные нейролеп- тики	Атипичные нейролеп- тики	Трицикли- ческие антидепрес- санты	Ингибиторы обратного захвата серотонина	Комбинация психотропных препаратов
	n=218	n=98	n=143	n=122	n=233
Возраст, годы	62,18±12,3	66,94±9,5	64,21±10,1	67,44±21,0	68,57±18,9
Пол, женщины (%)	53,28	45,33	61,19	64,93	51,77
Индекс массы тела	22,16±4,58	23,84±6,25	25,83±7,11	24,46±5,15	19,62±9,33
Прием алкоголя (%)	67,24	72,31	54,84	55,29	69,43
Курение (%)	62,61	64,85	54,83	57,12	68,22
Среднее кол-во принимаемых препаратов	5,6±1,04	4,8±0,95	5,1±1,03	4,4±0,88	4,1±0,93
Стаж госпитализа- ции (года)	12,77±4,62	9,17±5,29	8,18±7,21	9,14±5,88	13,25±4,19
Средняя суточная доза нейролептика	316,28±67, 2	187,55±53, 8	-	-	281,13±87,1
Двигательные нарушения (%)	24,16	9,48	1,15*	0,95*	26,66
Деменция (%)	18,24	14,28	8,65	3,25*	19,11
Депрессивные расстройства (%)	61,13	57,22	83,71	89,27	69,94

Продолжение таблицы 12

Факторы риска	Типичные нейролеп- тики	Атипичные нейролеп- тики	Трицикли- ческие антидепрес- санты	Ингибиторы обратного захвата серотонина	Комбинация психотропных препаратов
Прием препаратов, индуцирующих остеопороз (%):					
Бензодиазепины	38,21	31,39	44,73	47,35	36,77
Глюкокортико- иды	9,21	4,49*	5,17*	6,09	7,78
Антиконвульсан- ты	15,66	17,28	27,49	22,53	16,84

Примечание – достоверность статистических различий между группами больных - * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$. Остальные различия статистически недостоверны

Самым высоким индекс массы тела был у больных, принимавших антидепрессанты. Это связано с преобладанием в ней женщин (61-64%) и тенденцией пациентов с депрессиями к перееданию. Нужно отметить, что основная масса пациентов психиатрического стационара имеет низкий индекс массы тела (менее 20), при этом была выявлена корреляционная зависимость ИМТ от длительности госпитализации ($r=0,786$; $p<0,05$). Низкий ИМТ – один из факторов риска развития остеопороза [33, 177].

Большинство пациентов психиатрического стационара подвержены алкогольной и табачной зависимости (см. таблицу 12). Наименьшее число таких больных – среди принимавших антидепрессанты, что может быть связано с преобладанием в ней женщин среднего возраста. Хронический прием алкоголя и курение – также являются отягощающими факторами, ведущие к развитию остеопороза [186].

Монотерапия нейролептиком назначалась врачами-психиатрами в 5,7% случаев, чаще всего при органическом поражении головного мозга, сопровождающимся галлюцинаторным синдромом. В 82,6% случаев монотерапия сменялась присоединением второго нейролептика, антидепрессанта

(52,7%) или других препаратов (барбитуратов, антиконвульсантов и т.д.). Более двух нейролептиков назначалось у 57,7% пациентов психиатрического стационара, более трех препаратов – у 25,4% пациентов и более 4 нейролептиков – у 11,2% всех пациентов.

По результатам анализа листка назначений пациентов, госпитализированных в РКПБ, было выявлено, что наиболее часто назначаемым нейролептиком был галоперидол - 65,4% всех обследованных пациентов принимали его в составе терапии. В качестве монотерапии галоперидол назначался врачами-психиатрами в 2,7% случаев, чаще всего при шизофрении параноидной у пациентов пожилого возраста, протекающей на фоне церебрально-органической недостаточности. Чаще всего галоперидол назначался в комбинации с хлорпромазином (в 65,3% случаев), трифлуоперазином (50,8%), клозапином (36,9%). Суммарная нейролептическая нагрузка галоперидола per os или в/м в сутки варьировала от 225 мг до 900 мг в аминазиновом эквиваленте, среднее значение – $312,5 \pm 60,5$ мг в сутки.

77,6% пациентов психиатрического стационара с низкоэнергетическими переломами принимали в составе терапии галоперидол, СНН у данных пациентов составила $514,4 \pm 35,5$ мг. Средняя длительность заболевания у пациентов составляла в среднем $15,8 \pm 7,4$ года.

Вторым по частоте назначения в РКПБ был нейролептик хлорпромазин, который назначался в средней дозе $615,4 \pm 75,4$ мг в сутки. В монотерапии хлорпромазин применялся только у 0,9% всех пациентов, в составе второго нейролептика – у 61,3%, третьего нейролептика – в 18,7% случаев. Пациенты с низкоэнергетическими переломами принимали хлорпромазин в 68,5% случаев, в средней дозе $510,5 \pm 51,3$ мг.

Третьим по частоте назначаемым нейролептиком был клозапин, который применялся в средней дозе от $287,4 \pm 65,8$ мг в сутки. В монотерапии клозапин в нашем исследовании не встречался, в качестве второго нейролептика – в 31,9% случаев, третьего нейролептика – у 11,4% пациентов. Пациенты с

низкоэнергетическими переломами принимали клозапин в 36,7% случаев, в средней дозе $285,4 \pm 67,2$ мг в сутки.

Дальше по частоте следовали трифлуоперазин, зуклопентиксол, хлорпротиксен, флупентиксол, рисперидон, которые назначались врачами-психиатрами только в составе политерапии. Остальные нейролептики (флюфеназин, тиоридазин, кветиапин, сульпирид и др.) в качестве монотерапии не назначались и применялись реже, чем остальные нейролептики.

56,4% пациентов принимали в составе терапии антидепрессанты, чаще всего назначался амитриптилин (81,6% случаев). Пациенты, перенесшие низкоэнергетические переломы, в 77,8% случаев принимали в составе терапии данный антидепрессант. Реже назначались: сертралин (в 4,7% случаев), флуоксетин (0,61%) и циталопрам (0,49%) и другие.

Среднее количество назначаемых препаратов пациентам психиатрического стационара было, в среднем – 5,4, что свидетельствует о полипрагмазии, распространенной среди пациентов с данной патологией. С увеличением возраста, количество назначаемых препаратов увеличивалось ($r = 0,876$ ($p < 0,001$)), что связано с появлением хронической патологии и необходимостью назначения поддерживающего лечения. Если у пациентов молодого возраста (до 45 лет) среднее количество принимаемых препаратов было 3,3, то в пожилом возрасте (до 75 лет) оно увеличивалось до 5,8 наименований лекарственных средств. У пациентов, получивших остеопоротические переломы, было в среднем 4,8 принимаемых препаратов во время госпитализации в стационаре.

Средняя суточная доза нейролептика с возрастом, наоборот уменьшалась, у пациентов молодого возраста она составила $880,4 \pm 86,7$ мг в сутки, то у пациентов пожилого возраста уже составила $515,3 \pm 77,4$ мг в сутки, выявлена обратная сильная корреляционная зависимость дозы препарата от возраста ($r = 0,719$ ($p < 0,01$)). Изменение процессов всасывания, распределения, метаболизма и выведения нейролептиков у пожилых пациентов приводят к увеличению концентрации препаратов в крови и удлинению периода их действия, а значит, для достижения такого же, как и для более молодых больных, терапевтического

эффекта у пациентов этой группы требуются более низкие дозы нейролептиков и более редкий режим приема в течение дня.

В число назначаемых препаратов у пациентов психиатрического стационара входили барбитураты, седативные, антиконвульсанты, ноотропные препараты и др. Поскольку многие пациенты относятся к старшей возрастной группе и имеют сопутствующую патологию, одновременно принимались препараты для лечения сопутствующих заболеваний (гипотензивные, антиаритмические и др.). Среди препаратов, принимаемых пациентами с психиатрической патологией, многие обладают побочными эффектами, влияющими на состояние костной ткани. Это антиконвульсанты, непрямые антикоагулянты, барбитураты, глюкокортикоиды. Последние назначаются довольно часто в связи с высокой распространенностью среди пациентов психиатрического стационара кожно-аллергических заболеваний. Совместный прием этих препаратов с нейролептиками усиливает отрицательное воздействие на метаболизм костной ткани, провоцируя остеокластическую резорбцию [78].

22 пациента (3,2%) получали в составе основной терапии карбонат лития в дозе от 300 до 900 мг в сутки. Препарат всегда назначался в комбинации с нейролептиками, длительностью от 10 дней до двух месяцев. Препараты лития признаны препаратами, угнетающими метаболизм костной ткани, поэтому их длительное применение совместно с нейролептиками и антидепрессантами может вызвать замедление процессов формирования костной ткани. Среди пациентов, получивших остеопоротические переломы, 18 человек (4,2%) принимали в составе терапии карбонат лития.

68 пациентов (8,4%) получали в составе терапии преднизолон в средней дозе $25,5 \pm 15,5$ мг в сутки, препарат назначался по поводу атопического дерматита, осложнений сахарного диабета, бронхиальной астмы, пневмонии. Средний курс лечения составлял 10-14 дней. 42 пациента (9,8%) психиатрического стационара, перенесшие патологические переломы, получали в составе терапии преднизолон. Среди антикоагулянтов чаще назначался гепарин, в дозе 10000 – 15000 ЕД, курсами 4-7 дней. Принимали препарат всего 2%

пациентов (17 чел.) по поводу тромбоэмболических осложнений, инфарктов миокарда.

Необходимо отметить высокую распространенность сопутствующей патологии у пациентов, получивших низкоэнергетические переломы. 80,1% всех пациентов (344 чел.) имели различную патологию, кроме основного психиатрического заболевания. Чаще всего это была гипертоническая болезнь, патологии сердца и сосудов, анемия, бронхиты, гастродуодениты, заболевания печени и почек.

Таким образом, у пациентов психиатрического стационара, получивших в процессе госпитализации патологические переломы, отмечалось наличие нескольких факторов риска, способных привести к остеопорозу. Наличие сопутствующей патологии, фармакотерапия препаратами с неблагоприятными эффектами на костную ткань, полипрагмазия, вредные привычки, отсутствие инсоляции и физической активности, могло приводить к развитию вторичного, в том числе лекарственного остеопороза, что способствовало высокому риску патологических переломов среди пациентов психиатрического стационара.

3.1.1. Ретроспективный анализ стоматологических карт пациентов психиатрической клиники

С целью выявления причин удаления зубов у пациентов психиатрического стационара были изучены 814 истории болезни и стоматологические карты пациентов, находившихся на стационарном лечении в РКПБ им. В.Н. Бехтерева (г. Казань) в период с 2014 по 2016 гг. За исследуемый период хирурги-стоматологи приняли пациентов в возрасте от 16 до 82 лет (379 мужчин и 435 женщин), которым удалили 2187 зубов. Т.е. у каждого принятого стоматологами пациента, было удалено в процессе санации от 2 до 3 зубов ($M=2,68 \pm 0,93$). Больше количество зубов было удалено у мужчин – 1301 (59,49%), чем у женщин – 886 (40,51%) ($p < 0,05$). Женщины больше уделяли внимание индивидуальной гигиене полости рта, чем мужчины, и употребление алкоголя с

никотином среди пациенток женского пола было распространено значительно ниже. У мужчин также наблюдалось и большее количество удаленных зубов за период санации – $3,46 \pm 0,97$ зуба и у женщин – $1,83 \pm 0,71$ ($p < 0,05$). У женщин преобладала санация по поводу кариеса и консервативного метода лечения его осложнений. У мужчин было большее количество разрушенных зубов, не подлежащих санации, которые в результате удалялись врачами стоматологами психиатрического стационара [37].

После анализа данных зубной формулы и индекса КПУ в стоматологических картах пациентов РКПБ им. В.Н. Бехтерева (форма 043/у) было выявлено по общему количеству всех осмотренных первично пациентов большую долю удаленных зубов, чем пораженных кариесом и запломбированных (рисунок 11).

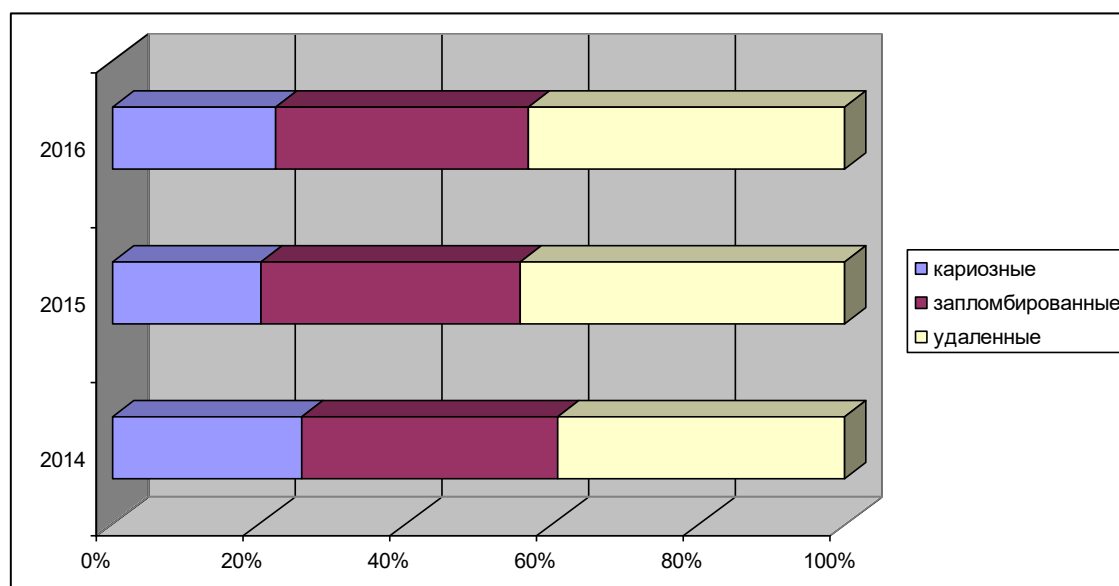


Рисунок 11 – Доля запломбированных, пораженных кариесом и удаленных зубов у пациентов психиатрического стационара в 2014-2016 гг.

В 2014 году количество удаленных зубов составило 39,25%, что статистически достоверно не отличалось от количества запломбированных (34,81%), но было больше, чем зубов, пораженных кариесом (25,94%; $p < 0,05$). В 2015 году доля удаленных зубов составила 44,28%, что также статистически

значимо не отличалось от количества запломбированных зубов (35,48%), но в 2,1 раза больше количества зубов, пораженных кариесом (20,29%; $p<0,01$). Та же тенденция сохранялась и в 2016 году: у пациентов психиатрического стационара преобладало количество удаленных зубов (43,25%) над запломбированными (34,41%) и пораженных кариесом (22,45%; $p<0,01$). При повторных госпитализациях пациентов в стационар, они проходят обязательный осмотр и лечение у стоматологов, поэтому большинство пациентов стоматологическую помощь получают только на базе РКПБ им. В.Н. Бехтерева.

При анализе причин удаления зубов в РКПБ в 2014-2016 гг. был отмечен высокий процент удаленных зубов по поводу хронического пародонтита, который колебался в исследуемый период от 40,6% до 52,8% (таблица 13). Достоверных различий между исследованными годами выявлено не было.

Таблица 13 - Причины удаления зубов у пациентов психиатрического стационара в период с 2014 по 2016 гг.

Причина удаления (DS)	2014	2015	2016
Хронический апикальный периодонтит	164 (22,9%)	174 (21,7%)	183 (27,4%)
Острый апикальный периодонтит пульпарного происхождения	118 (16,5%)	106 (13,2%)	131 (19,6%)
Хронический пародонтит	337 (47%)	424 (52,8%)	271 (40,6%)
Периостит челюстей	59 (8,2%)	71 (8,8%)	56 (8,4%)
Остеомиелит челюстей	5 (0,7%)	7 (0,9%)	5 (0,7%)
Другие заболевания	34 (4,7%)	21 (2,6%)	21 (3,1%)
Всего	717 (100%)	803 (100%)	667 (100%)

Во все наблюдаемые периоды самой частой причиной удаления зубов был хронический пародонтит. Врачи-стоматологи психиатрического стационара включали в эту группу все зубы со II и III степенью подвижности, зубы с

пародонтальными абсцессами. Указанная причина удаления зубов с пародонтитом была связана с высокой распространенностью хронического генерализованного пародонтита среди пациентов психиатрического стационара. Главная роль в развитии воспалительно-деструктивных процессов в пародонте принадлежит, возможно, побочным эффектам длительно принимаемых психотропных препаратов. Как нейролептики, так и антидепрессанты оказывают остеопоретическое воздействие на костную ткань пародонта, замедляют обменные процессы в окружающих тканях, способствуют смещению pH слюны в кислую сторону.

У пациентов психиатрического стационара часто отмечалось отсутствие воспалительной реакции или слабовыраженное воспаление в зоне причинного зуба. Это можно объяснить противовоспалительным и гипотермическим эффектом типичных нейролептиков, которые принимают большинство пациентов.

При анализе причин удаления зубов в зависимости от возраста было выявлено преобладание хронического и обострения хронического пародонтита у пациентов среднего возраста (таблица 14). Данная структура причин удаления зубов совпадает с аналогичной у пациентов без психиатрической патологии по данным литературных источников. Тем не менее, удаление зубов по поводу заболеваний пародонта происходит чаще во всех возрастных группах пациентов РКПБ. У пациентов психиатрического стационара оно происходит в каждом третьем случае.

Наибольшее количество удалений по поводу хронического пародонтита отмечалось у пациентов пожилого возраста (57,1%), что также значительно превышает данные литературных источников о причинах удаления зубов в популяции психически здоровых пациентов. Наименьшее число удаленных зубов по поводу пародонтита отмечалось в группе пациентов среднего возраста (45-59 лет) – 36,3% от общего числа удаленных зубов. Это связано с преобладанием в структуре заболеваний у данных пациентов осложнений кариеса (хронического пародонтита), что практически приближается к показателям у пациентов без

психиатрической патологии [32]. В группе пациентов старческого возраста удаление зубов по поводу хронического пародонтита происходило практически в каждом втором случае (таблица 14). Так же, как и в популяции пациентов без психиатрической патологии, удаление проводилось с целью санации и подготовки пациента к протезированию.

Таблица 14 – Причины удаления зубов у пациентов психиатрического стационара, в зависимости от возраста в период 2014-2016 гг.

№	Причины удаления	1 группа (45-59 лет)	2 группа (60 – 74 года)	3 группа (75 – 89 лет)
1	Хронический апикальный одонтит	237 (25,4%)	182 (18,9%)	102 (35,2%)* p^{2-3}
2	Острый апикальный одонтит пульпарного схождения	201 (21,6%)	133 (13,8%)	21 (7,2%)* p^{1-3}
3	Хронический пародонтит	338 (36,3%)	551 (57,1%)*	143 (49,3%) p^{1-3}
4	Периостит челюстей	92 (9,9%)	73 (7,6%)	21 (7,2%)
5	Остеомиелит челюстей	11 (1,2%)	5 (0,5%)	1 (0,3%)
6	Другие заболевания	53 (5,7%)	21 (2,2%)	2 (0,6%)
	Всего	932 (100%)	965 (100%)	290 (100%)

Примечание – достоверность статистических различий между подгруппами исследования - * - $p < 0,05$. Остальные различия статистически недостоверны

Операции удаления зубов по другим причинам проводились при перикоронарите, вызванным затрудненным прорезыванием нижних третьих моляров (в основном у молодых пациентов); сместившихся зубов, мешающих стабилизации съемного протеза, переломов и вывихов зубов, а также удаления по ортодонтическим показаниям.

При анализе данных литературных источников, у лиц с психиатрической патологией отмечается высокий процент удаляемых зубов по поводу пародонтита, по сравнению с психически здоровым населением [76]. Во все исследуемые периоды хронический пародонтит был второй по значимости причиной удаления

зубов, несколько уступая по объему осложнениям кариеса (хронический периодонтит, обострение хронического периодонтита, острый гнойный периостит, фрактура зуба и т.д.).

Одной из причин высокой распространенности заболеваний пародонта в психиатрическом стационаре, по нашему мнению, является отсутствие в штате врача-пародонтолога. Профессиональная гигиена рта, обучение и контроль индивидуальной гигиены проводились пациентам эпизодически, диагностика и лечение хронического пародонтита не носила системного и комплексного характера. Вследствие этого устранялись уже последствия заболевания в виде подвижного зуба в очаге одонтогенной инфекции. Конечно, имелись сложности с мотивацией пациентов на регулярный уход за полостью рта. У пациентов с хроническими депрессивными расстройствами имелись проблемы с желанием и способностью к обучению новым навыкам, эмоционально-волевые нарушения и пониженный мышечный тонус, что приводило к неэффективной чистке зубов мануальными щетками. На фоне приема типичных нейролептиков у пациентов часто развивались двигательные расстройства в виде гиперкинезов, тиков и повышения мышечного тонуса, что также препятствовало реализации гигиенического ухода за полостью рта. У пациентов пожилого и старческого возраста с органическими расстройствами головного мозга освоение новых навыков было невозможным из-за частичной утраты когнитивных функций, двигательных расстройств и ухудшения мелкой моторики [38].

При анализе случаев выявленного пародонтита при ретроспективном исследовании стоматологических карт и историй болезни, в зависимости от принимаемого пациентом психотропного препарата, были выявлены статистически значимые различия между пациентами по типу терапии (таблица 15). Т.к. врачами-стоматологами РКПБ диагноз «пародонтит» выставлялся при удалении зубов, то количество пациентов с данным диагнозом совпадает с количеством удаленных зубов по поводу пародонтита. В штате стоматологического кабинета отсутствовал врач-пародонтолог, поэтому

стоматологи не регистрировали в стоматологических картах впервые выявленный пародонтит.

При анализе таблицы 15, было выявлено, что большинство пациентов с пародонтитом находились на смешанной терапии нейролептиков и антидепрессантов. Данная комбинация фармакотерапии является стандартной при лечении психиатрической патологии, поэтому большинство случаев удалений зубов с пародонтитом было в данной группе пациентов. Второе место по случаям пародонтита было среди пациентов на монотерапии нейролептиками, в три раза меньше, по сравнению с пациентами на смешанном приеме. И наименьшее количество случаев удаления зубов по поводу пародонтита было зафиксировано у больных на монотерапии антидепрессантами [38].

Таблица 15 – Случаи выявленного хронического пародонтита у пациентов психиатрического стационара, в зависимости от комбинации психотропных препаратов

Комбинация психотропных препаратов		Исследуемые года		
		2014	2015	2016
1.	Нейролептики	77 (22,85%)	95 (22,41%)	54 (19,93%)
2.	Антидепрессанты	34 (10,09%)	41 (9,67%)*	28 (10,33%)
3.	Комбинация психотропных средств	226 (67,06%)**	288 (67,93%)**	189 (69,74%)**
Всего:		337 (100%)	424 (100%)	271 (100%)

Примечание – достоверность статистических различий между подгруппами исследования - * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$. Остальные различия статистически недостоверны

Количество пациентов на терапии антидепрессантами было в 2 раза меньше, чем больных на монотерапии нейролептиками, но достоверные различия обнаружены только в 2015 году (см. таблицу 15). В исследуемые годы количество

случаев пародонтита по комбинации психотропных препаратов было стабильно одинаковым, и между годами их количество статистически достоверно не отличалось.

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ историй болезни и стоматологических карт пациентов свидетельствует о высоком поражении костной ткани альвеолярного отростка челюстей воспалительным процессом, в результате чего происходит удаление зубов и развитие у пациентов вторичной адентии. Возможно, в данный процесс вносят вклад побочные эффекты фармакотерапии, включающей не только психотропные препараты, но и средства для лечения сопутствующей патологии.

3.2 Результаты клинического исследования

3.2.1 Наблюдательное (обсервационное) когортное исследование пациентов психиатрической клиники с пародонтитом, принимавших психотропные препараты

3.2.1.1 Оценка стоматологического статуса пациентов психиатрического стационара

Проведенное исследование выявило неудовлетворительное состояние полости рта пациентов психиатрического стационара. ГИ как у пациентов психиатрического стационара, так и у пациентов с ХГП, был неудовлетворительным и превышал показатели контрольной группы в 3-4 раза. У пациентов психиатрического стационара отмечался обильный мягкий зубной налет, под- и наддесневой зубной камень, покрывающий 1/3-2/3 зубов. При этом значения ГИ у пациентов психиатрического стационара, принимавших антидепрессанты и нейрорептики с антидепрессантами, были достоверно выше, чем у пациентов, принимающих только нейрорептики. Наибольшее количество мягкого налета и минерализованных зубных отложений обнаружилось у пациентов с суммарной нейрорептической нагрузкой, превышающей 500 у.е. У пациентов психиатрического стационара отмечалось большое количество

рыхлого, слабоминерализованного наддесневого зубного налета, после снятия которого обнаруживался поддесневой минерализованный твердый зубной налет графитового цвета, «охватывающий» шейку и бифуркации зубов, заполняющий собой межзубные промежутки. Данный вид поддесневого камня характеризуется как «сывороточный» и его образование связывают с инвазией микроорганизмов в пародонтальный карман и отложением на мягком налете солей кальция и фосфора, диффундирующих из сосудов микроциркуляторного русла тканей пародонта (рисунок 12).

С увеличением суммарной нейрорептической нагрузки и введение в состав терапии антидепрессантов повышается частота развития побочных эффектов. К числу таковых относятся гиподинамия, сонливость, апатия, которые приводили к равнодушному отношению пациентов к гигиене рта, иногда и неспособности ухаживать за собой самостоятельно.

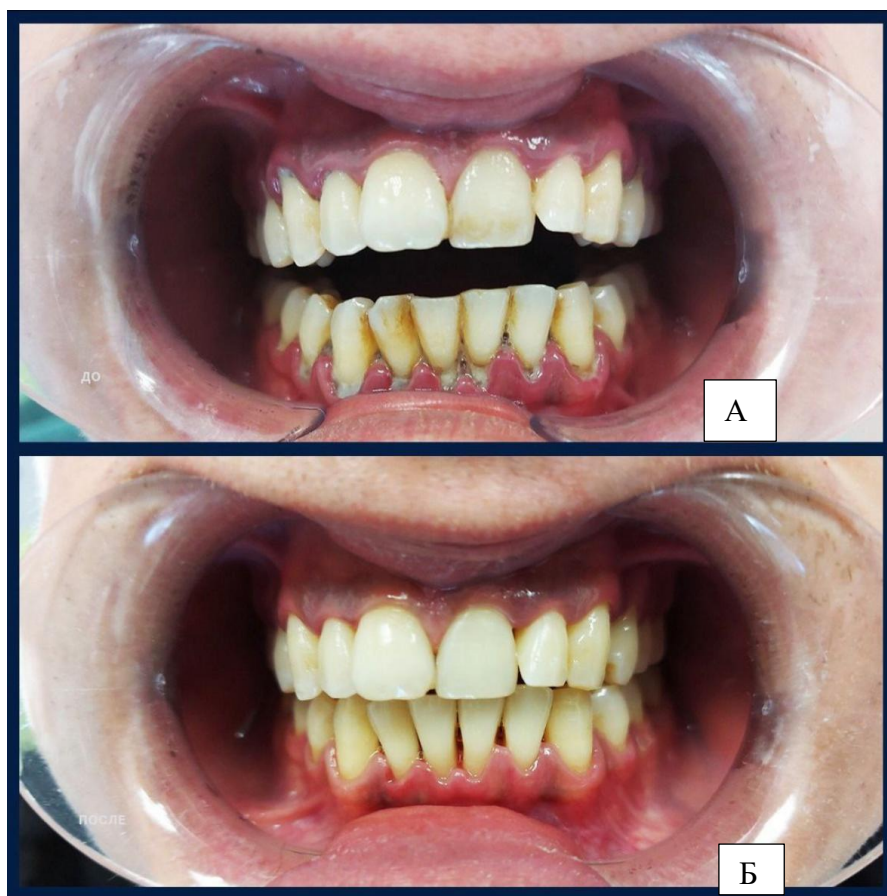


Рисунок 12 – Состояние полости рта у пациента В. 32 года, принимавшего нейрорептику и антидепрессанты: А – до лечения; Б – после проведенного лечения

Нельзя исключить и увеличение холинергического влияния на слюнные железы, выражающееся в возникновении сухости в полости рта или интенсивным слюнотечением, что ухудшало самоочищение полости рта, способствовало ретенции пищевых остатков. У пациентов психиатрического стационара часто обнаруживается сухая слизистая полости рта, преимущественно у больных с длительностью заболевания более 10 лет [36]. Этот эффект связан с антихолинергическим эффектом нейролептиков и антидепрессантов. Полагаем, что снижение скорости выделения слюны у пациентов психиатрического стационара приводит к ухудшению самоочищения полости рта, снижению защитных функций слюны (снижение количества лизоцима и SIgA), усилению контаминации биотопов рта условно-патогенной и несвойственной рту микрофлорой [79].

Плохая гигиена полости рта является доказанным, более того, постулированным фактором риска развития кариеса и его осложнений. По данным многих авторов, изучавших обозначенную проблему, у пациентов психиатрического стационара наблюдается уже в молодом возрасте частичная и полная адентия зубных рядов [10, 32, 50, 90, 97, 198]. Авторами отмечено, что на состояние полости рта оказывают влияние тяжесть и продолжительность основного заболевания, отсутствие адекватного ухода за полостью рта. Высокий индекс КПУ чаще встречался у пациентов с непрерывным неблагоприятным течением болезни и развившимся слабоумием (92,4%), чем у пациентов с периодически благоприятным течением (70,6%) [79]. Основными причинами удаления зубов у психически здоровых пациентов называются: обострение хронического периодонтита и обострение хронического пародонтита (абсцедирование либо эндопародонтальный очаг инфекции) [39].

Индексная оценка состояния тканей пародонта у пациентов психиатрического стационара выявила следующие результаты. ПИ по Расселу был увеличен у всех пациентов с ХГП (с психиатрической патологией и без нее) в среднем в 3,7 раза, по сравнению с контролем (таблица 16). При количественной оценке степени тяжести воспалительного процесса в десне йодное число Свракова

Параметры состояния полости рта	Группы сравнения		Пациенты психиатрической клиники					
	пациенты с интактным пародонтом	пациенты с ХГП	Комбинация психотропного препарата			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
ГИ	1,08± 0,54	3,1± 0,32	3,95± 0,22	5,13± 0,27	5,63± 0,22	3,64± 0,23	4,98± 0,31	5,9± 0,35
Р	Р ₁₋₂ , Р ₁₋₃ , Р ₁₋₄ , Р ₁₋₅ , Р ₁₋₆ , Р ₁₋₇ , Р ₁₋₈ <0,001; Р ₂₋₄ , Р ₂₋₅ , Р ₂₋₇ , Р ₂₋₈ <0,01; Р ₃₋₅ , Р ₆₋₇ , Р ₆₋₈ <0,05; остальные различия недостоверны.							
КПУ	4,84± 1,05	8,23± 1,45	14,62± 1,85	10,21± 2,15	13,77± 1,74	14,28± 2,28	15,61± 1,93	14,26± 2,44
Р	Р ₁₋₂ , Р ₁₋₃ , Р ₁₋₄ , Р ₁₋₅ , Р ₁₋₆ , Р ₁₋₇ , Р ₁₋₈ , Р ₂₋₇ <0,001; Р ₂₋₃ , Р ₂₋₅ , Р ₂₋₆ , Р ₂₋₈ <0,01; Р ₃₋₄ <0,05; остальные различия недостоверны.							
ПИ	0,9± 0,17	3,5± 0,21	2,9± 0,19	3,6± 0,22	3,9± 0,18	3,5± 0,18	3,9± 0,23	3,8± 0,24
Р	Р ₁₋₂ , Р ₁₋₃ , Р ₁₋₄ , Р ₁₋₅ , Р ₁₋₆ , Р ₁₋₇ , Р ₁₋₈ <0,001; остальные различия недостоверны.							
Мюллема на-Коэлла	0,7± 0,09	2,1± 0,11	3,2± 0,14	3,4± 0,16	3,7± 0,19	3,1± 0,21	3,8± 0,25	3,9± 0,29
Р	Р ₁₋₂ , Р ₁₋₃ , Р ₁₋₄ , Р ₁₋₅ , Р ₁₋₆ , Р ₁₋₇ , Р ₁₋₈ <0,001; Р ₂₋₅ , Р ₂₋₇ , Р ₂₋₈ <0,05; остальные различия недостоверны.							
Проба Свракова	1,2± 0,26	2,9± 0,33	4,1± 0,41	4,8± 0,39	4,2± 0,28	4,9± 0,26	4,1± 0,33	4,7± 0,31
Р	Р ₁₋₂ , Р ₁₋₃ , Р ₁₋₄ , Р ₁₋₅ , Р ₁₋₆ , Р ₁₋₇ , Р ₁₋₈ <0,001; Р ₂₋₄ , Р ₂₋₆ , Р ₂₋₈ <0,05; остальные различия недостоверны.							

Значения индекса кровоточивости Мюллемана-Коуэлла повторили динамику предыдущего исследования (см. таблицу 16). В группе пациентов с ХГП отмечалось лёгкое воспаление десны, после зондирования кровоточивость отсутствовала или появлялась не сразу в виде отдельных точечных кровоизлияний. У пациентов психиатрического стационара, независимо от комбинации психотропных препаратов, выявлялась средняя и тяжёлая степень кровоточивости. Кровоточивость дёсен появлялась у многих пациентов во время приёма пищи, при зондировании отмечалось заполнение кровью межзубного десневого сосочка, кровотечение не останавливалось в течение 15-30 секунд. Данные различия между психически здоровыми и пациентами психиатрического стационара в степени кровоточивости с одинаковой степенью тяжести пародонтита может быть связано с тем, что психически здоровые пациенты пытаются самостоятельно справиться с проблемой, меняют средства гигиены, чаще чистят зубы, чем пациенты психиатрического стационара.

Исследование изменений в тканях пародонта в зависимости от суммарной нейрорепитивной нагрузки выявило аналогичную динамику. У пациентов психиатрического стационара с увеличением дозы препарата отмечалось утяжеление процесса с появлением тяжёлых форм пародонтита с выраженным воспалением в десне и деструкцией костной ткани, что соответствовало высоким значениям индексов.

Статистически значимых различий параметров стоматологического статуса между группами пациентов по возрасту и полу, кроме индекса КПУ, не было выявлено. Определялась положительная средняя корреляционная зависимость индекса КПУ от возраста пациентов ($r=0,518$, $p<0,001$). Основной «вклад» в увеличение индекса КПУ у пациентов психиатрического стационара вносило удаление зубов, у пациентов контрольной группы – лечение кариеса и его осложнений.

Проведенный анализ полученных результатов показал высокую распространенность хронического катарального гингивита среди молодой возрастной группы пациентов психиатрического стационара – в группе 18-30 лет

(таблица 17). В настоящее время гингивит трактуется как воспалительное заболевание краевого пародонта, протекающее без потери зубодесневого прикрепления, либо при незначительном апикальном его сдвиге [20]. Поэтому высокая распространенность данной патологии может трактоваться как предиктор деструктивного процесса в пародонте. Уже при дебюте психиатрического заболевания у пациентов молодого возраста обнаруживаются первые признаки воспалительного поражения пародонта.

Таблица 17 – Заболевания пародонта и количество удаленных зубов у больных психиатрического стационара в различных возрастных группах

№	Возрастные группы (года)	Формы заболеваний пародонта (%)*		Количество удаленных зубов (M±m)
		гингивит	пародонтит	
1	18 - 30	12 (44,4%)	10 (5,8%)	5,16±2,11
2	31- 40	8 (29,6%)	25 (14,5%)	6,62±2,07
3	41 - 50	5 (18,5%)	33 (19,1%)	12,33±3,36
4	51 - 60	2 (7,4%)	59 (34,1%)	13,52±4,02
5	61 – 65	-	46 (26,6%)	18,45±4,81
	Всего:	27 (100%)	173 (100%)	-
Р – статистическая значимость результатов		p ₁₋₂ <0,05; p ₁₋₃ , p ₁₋₄ <0,01; остальные различия недостоверны.	p ₁₋₄ <0,001; p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₄ , p ₃₋₄ <0,05; p ₁₋₅ , p ₁₋₆ <0,05; остальные различия недостоверны.	p ₁₋₆ <0,05; остальные различия недостоверны.

* процентное отношение от общего числа пациентов с гингивитом и пародонтитом.

В этой же возрастной группе появляются пациенты с признаками генерализованного пародонтита (5,8%), с увеличением возраста число пациентов с данной патологией закономерно увеличивается (см. таблицу 17), достигая максимума в группе пациентов от 51 до 60 лет. Высокая распространенность пародонтита среди населения без психиатрической патологии также приходится

на эту возрастную группу, когда каждое второе удаление зуба связано с клинически выраженной деструкцией альвеолярной кости и потерей зубоальвеолярного прикрепления [2].

Затем, количество диагностированных случаев пародонтита с увеличением возраста пациентов значительно снижается, что связано с постепенным удалением зубов с третьей степенью подвижности и возникновением у больных частичной вторичной адентии зубного ряда. Данная тенденция подтверждается средним количеством удаленных зубов у одного пациента (см. таблицу 17). Имеется прямая сильная корреляционная зависимость между возрастом пациентов и количеством удаленных зубов ($r_p=0,923$; $p<0,001$). В возрастной группе пациентов 61 - 65 лет количество удаленных зубов составляет 18,45, т.е. у данных пациентов отсутствует большая часть зубов во рту и они нуждаются в протезировании.

После проведенного анализа полученных результатов у лиц с психиатрической патологией, диагноз «хронический генерализованный пародонтит» был верифицирован у 86,5% пациентов (173 чел.). При этом тяжелая форма пародонтита была обнаружена у 85 человек (49,13%), средняя степень тяжести – у 34,5% (60 чел.) и легкая форма составила 16,18% (28 чел.). Среди пациентов с ХГП тяжелой и средней степени тяжести преобладали мужчины (63,53% и 61,66% соответственно). Среди пациентов с легкой формой ХГП преобладали женщины (57,14%). Это может быть связано с лучшей гигиеной полости рта у женщин и большей дисциплиной за личным уходом. Кроме того, среди мужчин было более распространено злоупотребление алкоголем, табакокурением.

У пациентов без психиатрической патологии, не получающих психофармакотерапию, (группа сравнения), пародонтит средней степени определяли в 27,9% случаев (55 чел.), тяжелой - в 27,4% (54 чел.). Остальные 44,7% пациентов имели легкие формы заболевания.

Пациенты психиатрического стационара в стадии ремиссии основного психиатрического заболевания имеют хорошую приверженность и мотивацию к лечению и наличие свободного доступа для регулярных визитов к стоматологу.

Однако существенные проблемы, связанные с отсутствием организации пародонтологической помощи такому контингенту пациентов, приводят к превалированию хирургической помощи, т.к. стоматологу в плане профилактики системного влияния одонтогенной инфекции предпочтительнее удалить зуб, чем заниматься регулярной санацией пародонтального очага и проводить контроль качества индивидуальной гигиены рта пациентом.

В настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований, показывающих, как воздействие на пародонтальную микробиоту может улучшить состояние психического здоровья. Большинство исследователей придерживаются мнения о том, что комплексное лечение воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта способствует поддержанию здоровья полости рта у пациентов, отягощенных системной патологией. Данные изменения могут происходить за счет снижения активности воспалительного процесса и опосредованных связей между ротовой полостью и кишечником, микробиотой и ЦНС, также могут потенциально влиять на состояние психического здоровья [4].

3.2.1.2 Оценка стоматологического статуса пациентов психиатрического стационара на приеме димефосфона

У пациентов психиатрической клиники после проведенного лечения заболеваний пародонта и приемом димефосфона удалось снизить количество мягкого и твердого налета. Спустя год сохранялось небольшое количество мягкого зубного налета, определялись отложения над- и поддесневого зубного камня. У пациентов психиатрического стационара нужно учитывать проблему с мотивацией на лечение, ограничение в выборе гигиенических средств и возможности их регулярного использования. ГИ уменьшился у пациентов, принимавших и не принимавших димефосфон в 2 раза, по сравнению с показателями до лечения. Таким образом, достоверных отличий между группами пациентов по приему димефосфона не обнаружили (таблица 18).

Индекс КПУ у пациентов на приеме димефосфона значительно не изменился, т.к. пациенты регулярно санировались и наблюдались у врачей-

стоматологов. У пациентов психиатрического стационара незначительное увеличение индекса произошло за счет количества удаленных зубов. Основной причиной удаления зубов (65% всех случаев) явилось обострение хронического пародонтита, удалялись зубы II-III степени подвижности, с признаками пародонтального абсцесса.

Таблица 18 – Индексы оценки полости рта у пациентов психиатрической клиники, в зависимости от типа антирезорбтивной терапии

Индексы оценки полости рта		Пациенты психиатрической клиники	
		На приеме димефосфона	Не принимавшие димефосфон
ГИ	До лечения	4,68±0,82	4,91±0,79
	После лечения	2,34±0,51*	2,44±0,60*
КПУ	До лечения	14,49±2,76	15,47±2,36
	После лечения	15,72±2,81	16,64±2,55
ПИ	До лечения	4,71±0,36	4,87±0,24
	После лечения	2,56±0,29**	2,89±0,37**
Индекс Мюллемана-Коуэлла	До лечения	4,96±0,35	4,16±0,37
	После лечения	2,17±0,23*	2,34±0,34*
Проба Свракова	До лечения	4,96±0,35	4,16±0,37
	После лечения	2,17±0,23*	2,34±0,34*

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

При анализе результатов лечения по пародонтальному индексу Рассела наблюдалось достоверное улучшение состояния тканей пародонта в обеих группах пациентов, у 11,5% (23 чел.) пациентов тяжелую степень пародонтита удалось перевести в среднюю степень. Нужно отметить влияние контроля врача-стоматолога над лечением, постоянную поддержку в мотивации пациентов и регулярную поддерживающую терапию. Существенное влияние приема

димефосфона на состояние тканей пародонта не обнаружили, ПИ достоверно не отличался между пациентами, принимавшими димефосфон и его не принимавшими (см. таблицу 18). У пациентов психиатрического стационара также отмечалось достоверное улучшение в состоянии десны, но сохранялась кровоточивость и воспаление. Индекс Мюллемана-Коуэлла был ниже в 1,8 раз у пациентов на приеме димефосфона и в 1,6 раз у пациентов, не принимавших препарат. Статистически значимых различий между пациентами, принимавшими димефосфон и не принимавшими его, не обнаружено.

У пациентов психиатрического стационара также было выявлено достоверное снижение воспалительной реакции десны на фоне проведенного лечения. У больных при осмотре сохранялось воспаление десневого сосочка, части маргинальной десны, которое было связано с нерегулярным удалением мягкого зубного налета. У пациентов на приеме димефосфона индекс воспаления Свракова снизился в 2,3 раза, а у пациентов, не принимавших димефосфон – в 1,8 раз. Не было обнаружено статистически значимых отличий между группами пациентов психиатрической клиники, принимавших и не принимавших димефосфон. У пациентов психиатрического стационара не выявили каких-либо значимых различий на фоне приема димефосфона. Применение консервативных и хирургических методов лечения пародонтита приводило к достоверному улучшению состояния тканей пародонта. В группе на приеме димефосфона у 16,8% (16 чел.) больных тяжелую форму пародонтита перевели в среднюю степень тяжести. В группе пациентов, не принимавших димефосфон, данный результат удалось сохранить у 6,7% (7 чел.) ($p < 0,05$). В прогностическом плане прием димефосфона помогал сохранить стабильность результата и продлить ремиссию заболевания.

3.2.1.3 Оценка состояния метаболизма костной ткани пациентов психиатрического стационара и групп сравнения

Проведенный анализ полученных результатов выявил существенные изменения в метаболизме костной ткани у пациентов психиатрической клиники (таблица 19).

Таблица 19 – Результаты биохимического исследования маркёров метаболизма костной ткани пациентов психиатрического стационара и групп сравнения, в зависимости от дозы психотропных препаратов и их комбинации

Параметры метаболизма костной ткани	Группы сравнения		Пациенты психиатрического стационара					
	пациенты с интактным пародонтом	пациенты с ХГП	комбинация психотропных препаратов			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
Оксипролин мг	5,42± 0,98	6,53± 1,75	8,31± 1,15	6,93± 1,58	9,54± 1,08	6,91± 1,16	8,93± 1,22	9,21± 1,06
Р	Р ₁₋₃ , Р ₁₋₅ , Р ₁₋₈ <0,01; Р ₂₋₅ , Р ₂₋₇ , Р ₂₋₈ , Р ₁₋₇ <0,05; остальные различия недостоверны.							
Щелочная фосфатаза Ед./л	148,84 ± 11,78	135,93 ± 9,17	99,92 ± 10,12	123,28 ± 8,25	106,48 ± 12,21	101,52 ± 12,34	102,44 ± 11,36	96,18 ± 8,31
Р	Р ₁₋₃ , Р ₁₋₅ , Р ₁₋₆ , Р ₁₋₈ <0,05; остальные различия недостоверны.							
ТРКФ МЕд./л	1,84± 0,78	2,63± 0,17	3,92± 0,12	3,28± 0,25	3,48± 0,21	3,52± 0,34	3,44± 0,36	3,18± 0,31
Р	Р ₁₋₃ , Р ₁₋₇ , Р ₁₋₈ <0,01; Р ₂₋₃ , Р ₂₋₈ <0,05; остальные различия недостоверны.							
sRANKL нмоль/л	0,180± 0,101	0,302± 0,085	0,501± 0,134	0,348± 0,098	0,593± 0,106	0,443± 0,081	0,541± 0,093	0,557± 0,111
Р	Р ₁₋₃ , Р ₁₋₅ , Р ₁₋₆ , Р ₁₋₇ , Р ₁₋₈ <0,01; Р ₁₋₂ <0,05; остальные различия недостоверны.							
Пиридинолин пмоль/л	1,422± 0,36	2,621± 0,12	3,921± 0,51	3,028± 0,77	4,305± 0,89	3,735± 0,19	4,011± 0,97	4,16± 0,17
Р	Р ₁₋₃ , Р ₁₋₄ , Р ₁₋₅ , Р ₁₋₆ , Р ₁₋₇ , Р ₁₋₈ <0,001; Р ₁₋₂ , Р ₂₋₃ , Р ₂₋₅ , Р ₂₋₇ , Р ₂₋₈ <0,05; остальные различия недостоверны.							

Так, у пациентов психиатрического стационара в 1,7 раза превышен уровень оксипролина в моче, по сравнению с группой пациентов с интактным пародонтом

($p < 0,05$). При этом, у пациентов с ХГП показатели оксипролина также были недостоверно увеличены и не отличались от значений у пациентов психиатрического стационара, принимавших антидепрессанты и низкие дозы нейролептика. Наиболее высокие значения оксипролина определялись в группах пациентов психиатрического стационара, принимавших комбинацию психотропных препаратов и с суммарной нейролептической нагрузкой более 500 у.е.

Коллаген содержит около 13% оксипролина. Он образуется в результате витамин С-зависимого гидроксилирования из пролина благодаря образованию водородных связей. В процессе распада коллагена оксипролин высвобождается в кровотоке в виде как свободного олигопептида, так и в полипептидной форме, поскольку не может повторно использоваться для синтеза этого белка. Поэтому значительная часть эндогенного оксипролина, находящегося в биологических жидкостях, является продуктом распада различных форм коллагена. Повышение в сыворотке крови значений оксипролина может быть при заболеваниях печени, особенно на фоне хронического алкоголизма, т.к. именно в печени происходит реабсорбция и деградация костного коллагена [78].

Около 60% пациентов с психиатрической патологией страдают алкогольной зависимостью и выявленные результаты могут свидетельствовать о «вкладе» нарушения функции печени в процесс костного ремоделирования. Попадая в сосудистое русло, витамин D в печени под воздействием печеночной 25-гидроксилазы превращается в транспортную форму – 25ОНD₃, которая является депо для синтеза кальцитриола, важнейшего гормона для фосфорно-кальциевого обмена в организме.

Маркёры формирования костной ткани у пациентов психиатрической клиники, напротив, были достоверно снижены (см. таблицу 19). Так, ЩФ в 1,9 раза у пациентов психиатрического стационара с высокой дозой нейролептика была снижена по сравнению с пациентами с интактным пародонтом ($p < 0,05$). При этом общая активность ЩФ в сыворотке крови увеличивается с возрастом и ее уровень слабо коррелирует с показателями формирования костной ткани по

данным гистоморфометрии [127]. При определении общей щелочной фосфатазы, определяют костный и печеночный изоферменты, которые у здорового человека присутствуют в равных количествах. При патологии печени, значение общей щелочной фосфатазы тоже может повышаться. Умеренное увеличение ЩФ связано с нарушением минерализации и воздействием некоторых лекарственных препаратов, увеличивающих образование печеночных изоферментов, к которым относятся также и нейролептики [78]. В связи с этим, невозможно судить о вкладе костной фосфатазы в увеличении значений ЩФ у пациентов на приеме психотропных препаратов, но с увеличением суммарной нейролептической нагрузки ее количество достоверно уменьшалось, что может свидетельствовать о низкой активности остеобластов и синтетических процессах в костной ткани.

О преобладании процессов резорбции над формированием костной ткани свидетельствовало и снижение активности ЩФ у пациентов с ХГП (см. таблицу 19). Значения биохимического маркера между группами пациентов психиатрического стационара по комбинации психотропных средств и дозе нейролептика достоверно не отличались.

Уровень ТРКФ был увеличен у пациентов психиатрического стационара в 2 раза, по сравнению с пациентами с интактным пародонтом. Тартратрезистентная кислая фосфатаза является металлопротеиновым ферментом и вырабатывается остеокластами. Данный маркер считается достаточно специфичным для распада костной ткани, поэтому можно говорить о преобладании процессов резорбции над её формированием. Приём высоких доз нейролептика приводит к нарушению баланса в костной ткани и усилению процессов резорбции. Так, ТРКФ с возрастанием суммарной нейролептической нагрузки увеличивалась (см. таблицу 19). Вновь самые высокие значения регистрировались у пациентов с СНН свыше 500 у.е. и на комбинированном приеме психотропных средств.

Увеличенные значения пиридинолина и sRANKL также свидетельствуют об активном процессе деструкции костной ткани [127]. Регуляция метаболизма костной ткани осуществляется системой активации рецептора для ядерного фактора каппа В-RANK, растворимого лиганда sRANKL и OPG [249]. Увеличение

соотношения sRANKL/OPG индуцирует процессы формирования остеокластов, от которых зависят скорость ремоделирования и метаболизма костной ткани. Таким образом, высокие значения sRANKL в крови у пациентов, принимавших психотропные препараты, могут свидетельствовать об активном процессе распада костной ткани. Так, sRANKL был увеличен в 3,3 раза у пациентов психиатрического стационара, принимавших комбинацию психотропных препаратов, по сравнению с контролем – пациентами без заболеваний пародонта ($p < 0,001$). sRANKL – хорошо изученный маркер метаболизма кости, и его чувствительность в нашем исследовании оказалась достаточно высокой [108, 168]. Так, у пациентов с ХГП значение маркера резорбции было увеличено в 1,7 раз, что свидетельствует об активном процессе резорбции костной ткани.

Пиридинолин был увеличен в 3 раза у пациентов психиатрического стационара и чаще, у принимавших комбинацию психотропных препаратов, по сравнению с группой пациентов без воспалительного процесса в пародонте ($p < 0,001$), что свидетельствует об активной резорбции костной ткани и остеопорозе. Пиридинолин считается более чувствительным и специфичным маркером костной резорбции, у больных с остеопорозом тел поясничных позвонков уровень пиридинолина коррелирует с обменом костной ткани [127]. У пациентов с ХГП также отмечается увеличение маркеров резорбции костной ткани в 2 раза, по сравнению с контрольной группой (см. таблицу 19).

С увеличением СНН психотропного средства значения показателей резорбции костной ткани достоверно увеличивались, а значения показателей формирования – соответственно уменьшались. Статистически значимых различий между мужчинами и женщинами обнаружено не было.

Увеличение маркеров резорбции костной ткани при деструктивных процессах в челюстных костях отмечалось многими авторами [87, 118, 203]. В нашем исследовании ХГП вносил существенный вклад в повышение уровня маркеров резорбции костной ткани. Но у пациентов психиатрического стационара увеличение суммарной нейрорептической нагрузки и совместное применение

нейролептика с антидепрессантом существенно активировали процесс резорбции костной ткани.

При анализе показателей было отмечено увеличение значений sRANKL и пиридинолина в крови в зависимости от возраста пациентов ($r=0,891$, $p<0,001$). Наиболее выраженные изменения были отмечены у женщин в группах сравнения и пациентов психиатрической клиники по комбинации психотропных средств (рисунок 13). В группе пациентов психиатрического стационара была выявлена слабая корреляционная зависимость от возраста ($r=0,218$, $p<0,01$). У мужчин как в группах сравнения, так и у пациентов психиатрического стационара, значения маркёров резорбции костной ткани от возраста не зависели. Выраженные изменения этих значений у женщин объясняются постепенным снижением уровня эстрогена, который активно участвует в формировании костной ткани. У обследованных пациенток отмечается постепенное повышение значений sRANKL и пиридинолина, что свидетельствует о преобладании процесса резорбции костной ткани над процессами ее формирования.

Остальные маркеры костного метаболизма (оксипролин, ЩФ и ТРКФ), в нашем исследовании не показали зависимости от возраста и пола.

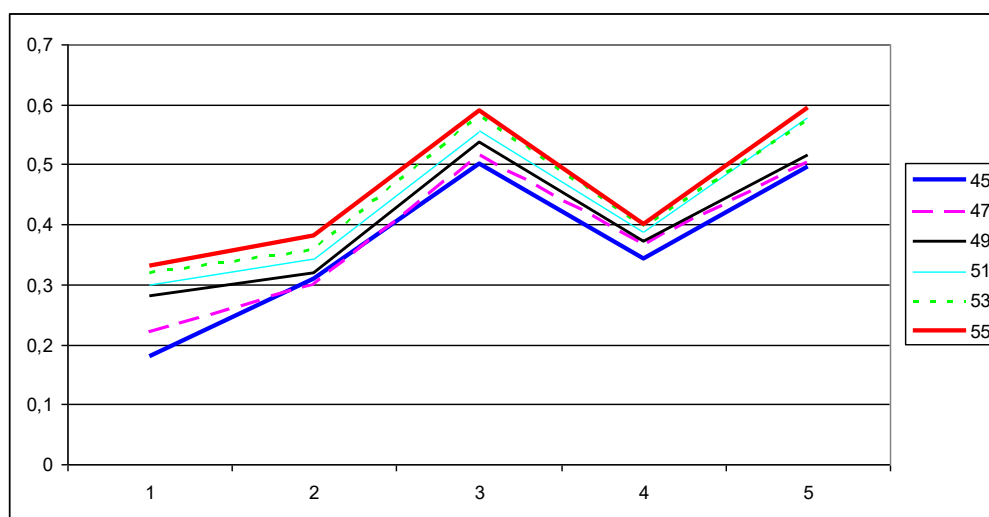


Рисунок 13 – Показатели sRANKL у женщин в группах сравнения и пациентов психиатрического стационара, в зависимости от возраста

3.2.1.4 Оценка состояния метаболизма костной ткани у пациентов психиатрического стационара на приеме димефосфона

У пациентов психиатрического стационара выявлено снижение значения оксипролина в моче после проведенного лечения, у пациентов принимавших и не принимавших димефосфон показатель уменьшился в 1,3 раза, по сравнению с результатом до лечения (таблица 20). Выявленные результаты свидетельствуют о положительном эффекте санации полости рта, которое затормозило процесс деструкции костной ткани альвеолярного отростка челюстей.

У пациентов психиатрического стационара на приеме димефосфона наблюдалось достоверное повышение показателей ЩФ, что может свидетельствовать об активизации метаболизма костной ткани челюстей после стабилизации процесса в пародонте. У пациентов, не принимавших димефосфон, уровень ЩФ увеличился недостоверно. Нормальные значения общей ЩФ у пациентов старше 31 года колеблются от 39 до 117 Ед./л [78]. У пациентов психиатрического стационара показатели ниже нормы, что может свидетельствовать об анемии, гипотиреозе, дефиците цинка и магния (что также было выявлено у данных пациентов), а также низкой активности костного изофермента ЩФ.

У пациентов психиатрического стационара, принимавших димефосфон, было статистически значимым снижение уровня кислой фосфатазы в 1,3 раза, по сравнению с результатами до лечения. Данный маркер резорбции является достаточно точным показателем динамической активности костной ткани, с его помощью можно контролировать эффективность проводимого лечения. У пациентов, не принимавших димефосфон, уровень ТРКФ снизился недостоверно.

Торможение процессов деструкции костной ткани отразилось и на других маркерах резорбции, так у пациентов психиатрического стационара наблюдалось уменьшение значения sRANKL в крови в обеих исследуемых группах по приему димефосфона. У пациентов, принимавших димефосфон, в 1,3 раза, по сравнению

с показателем до лечения. Достоверных различий между группами пациентов по приему димефосфона, как до лечения, так и после не было выявлено.

Таблица 20 – Результаты биохимического исследования маркёров метаболизма костной ткани пациентов психиатрической клиники, в зависимости от типа антирезорбентной терапии

Параметры метаболизма костной ткани		Пациенты психиатрической клиники	
		На приеме димефосфона	Не принимавшие димефосфон
Оксипролин, мг	До лечения	9,78±1,33	9,91±1,20
	После лечения	7,42±1,75*	7,63±1,84*
Щелочная фосфатаза, Ед./л	До лечения	109,52±19,35	128,41±16,13
	После лечения	143,19±17,44*	141,77±13,11
ТРКФ, МЕд./л	До лечения	2,96±0,48	3,16±0,62
	После лечения	1,39±0,44*	2,59±0,46
sRANKL, нмоль/л	До лечения	0,573±0,064	0,506±0,081
	После лечения	0,457±0,089*	0,412±0,065*
Пиридинолин, пмоль/л	До лечения	4,134±0,69	4,083±0,55
	После лечения	3,412±0,64*	3,201±0,51 *

Примечание – достоверность статистических различий между подгруппами исследования до и после лечения: * - $p < 0,05$; остальные различия статистически недостоверны.

Значение пиридинолина в крови у пациентов психиатрического стационара было достоверно ниже после проведенного лечения в обеих исследуемых группах. На приеме димефосфона выделение пиридинолина уменьшилось в 1,3 раза, но, у пациентов, не принимавших препарат, наблюдалось аналогичное снижение экскреции пиридинолина. Проведение активного лечения замедлило

распад костного коллагена и влияние димефосфона не оказало существенного влияния на репаративные процессы в костной ткани.

Пероральный прием димефосфона в течение года снизил выделение маркеров резорбции костной ткани – оксипролина, ТПКФ, sRANKL, пиридинолина и увеличил выработку ЩФ. Выявленные изменения свидетельствуют о положительном эффекте димефосфона на стимуляцию процесса репаративного остеогенеза. Проведенное лечение заболеваний пародонта позволило притормозить распад костной ткани альвеолярного отростка челюстей, в связи с чем даже у пациентов, не принимавших димефосфон, наблюдалось снижение показателей sRANKL и пиридинолина.

3.2.1.5 Оценка микроэлементного статуса костной ткани у пациентов психиатрического стационара и групп сравнения

При оценке микроэлементного статуса костной ткани и зубов было выявлено достоверное снижение уровней кальция, цинка и меди у пациентов психиатрического стационара и увеличение количества стронция (таблица 21).

Кальций является макроэлементом, составляющим вместе с фосфором основу кристаллической решетки костной ткани; распространенность его в организме человека очень высокая - 1,2 кг (2% от веса тела). В группе пациентов психиатрического стационара отмечается значительное снижение содержания кальция и в костях и твёрдых тканях зуба. Дефицит кальция в твёрдых тканях зуба (эмали и дентине) свидетельствует о недостаточной минерализации и обозначает степень риска инициации и прогрессирования кариозного процесса в твердых тканях зуба. Снижение уровня кальция может свидетельствовать о снижении минеральной плотности костной ткани у пациентов психиатрического стационара вследствие развития вторичного лекарственного остеопороза.

Снижение содержания кальция в костной ткани челюстей у пациентов с ХГП может говорить о наличии трабекулярного, субкортикального и

[illegible]

Продолжение таблицы 21

Ca (кость)	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 различия недостоверны							

кортикального остеопороза (а также различных его сочетаний), что объясняется длительным течением хронического воспалительного процесса в пародонте. При длительном течении заболевания происходит разрушение остеоидов с формированием лакун резорбции, и содержание кальция, составляющего основу гидроксиапатита остеоида, значительно уменьшается.

Повышенное содержание стронция у пациентов психиатрического стационара связано с воспалительным процессом в кости. Стронций обладает тропизмом к костной ткани и 90% его «оседает» в губчатой кости [21]. Стронций включается в те же костные кристаллы гидроксиапатитового типа, что и кальций, поэтому активный минеральный обмен в зоне воспаления способствует повышению его концентрации. Литературные данные подтверждают ассоциацию между избыточным накоплением стронция в кости и наличием очагов остеопоретических изменений. При этом избыток стронция вызывает значительные дефекты минерализации. Оптимальное содержание стронция в кости ($13,74 \pm 0,78$ мкг/мг) обеспечивает анаболический эффект, тормозит остеокластическую резорбцию и стимулирует функцию остеобластов. У пациентов с ХГП повышение содержания стронция в костях и зубах, также связано с активным течением воспалительного процесса в пародонте. Возможно, что именно воспалительный процесс в костной ткани стимулирует ионы стронция к конкурентному замещению более тяжёлым ионом кальция. Образующийся гидроксиапатит стронция имеет более плотную структуру, но при этом приобретает хрупкость. Возможно, новообразованная кость не обладает эластичностью и не выдерживает жевательной нагрузки.

Известно, что цинк стимулирует активность остеобластов костной ткани, вследствие чего возрастает содержание костного изофермента ЩФ в сыворотке

крови. Цинк также тормозит активность остеокластов, предотвращая тем самым резорбцию кости. Уровень цинка могут снижать продукты распада тканей, образующиеся при деструкции, например, при выраженных экссудативных явлениях в пародонтальных карманах [65]. На дефицит цинка в костной ткани альвеолы зуба может оказывать влияние деминерализованный цемент корня и грануляционная ткань. Последняя «отнимает» ионы цинка и меди из трабекулярной и кортикальной кости альвеолы для ферментативного обеспечения синтеза коллагена. Дефицит цинка во всех группах пациентов психиатрического стационара может свидетельствовать об активном процессе резорбции костной ткани.

Дефицит меди в костной ткани – это дефектный синтез коллагена, сопровождающийся ломкостью костей и деформацией скелета [150]. При этом в костной ткани повышается содержание растворимых фракций коллагена, нарушается процесс его образования. Также при дефиците меди значительно снижается минеральная плотность костной ткани и усиливается экскреция с мочой пиридинолина – маркёра деградации коллагена, отражающего интенсивность распада органической матрицы. Этот факт имеет существенное значение, поскольку образующийся в условиях дефицита меди и цинка коллаген достаточно быстро подвергается резорбции, поддерживая воспалительный процесс и усугубляя степень потери пародонтального прикрепления. Низкое содержание меди у пациентов психиатрического стационара может быть связано с побочным эффектом психотропных препаратов, а также активным воспалительным процессом в пародонте.

У пациентов с психиатрической патологией было выявлено низкое содержания макроэлемента кальция, микроэлементов меди и цинка, а также увеличение содержания стронция, по сравнению с группой контроля. Данные изменения могут свидетельствовать о нарушении обмена макро- и микроэлементов в организме, недостаточном поступлении их с пищей, что приводит к истончению трабекулярных структур костной ткани, уменьшению ее сопротивляемости действию пародонтопатогенной микрофлоры полости рта.

Возможно, указанные изменения в макро- и микроэлементном составе костной ткани челюстей и твёрдых тканей зуба способствуют высокой распространенности воспалительных заболеваний пародонта и кариеса у пациентов психиатрического стационара, что, в итоге, приводит к ранней потере зубов и приобретенной (вторичной) адентии.

В отечественных литературных источниках обнаружено исследование Заплаховой Н.Ф. (1974), которое свидетельствует о лабильности изменений содержания цинка и меди у пациентов с психиатрической патологией: концентрация данных элементов зависела от стадии психиатрического заболевания и его длительности. В целом, у пациентов с психиатрической патологией выявлено увеличение концентрации в крови меди, цинка и никеля, уменьшение свинца и марганца [29].

При анализе результатов исследования микроэлементного состава от возраста и пола пациентов (рисунок 14), выявлена положительная корреляционная зависимость содержания кальция в кости у женщин с психиатрической патологией – $r=0,844$ ($p<0,001$).

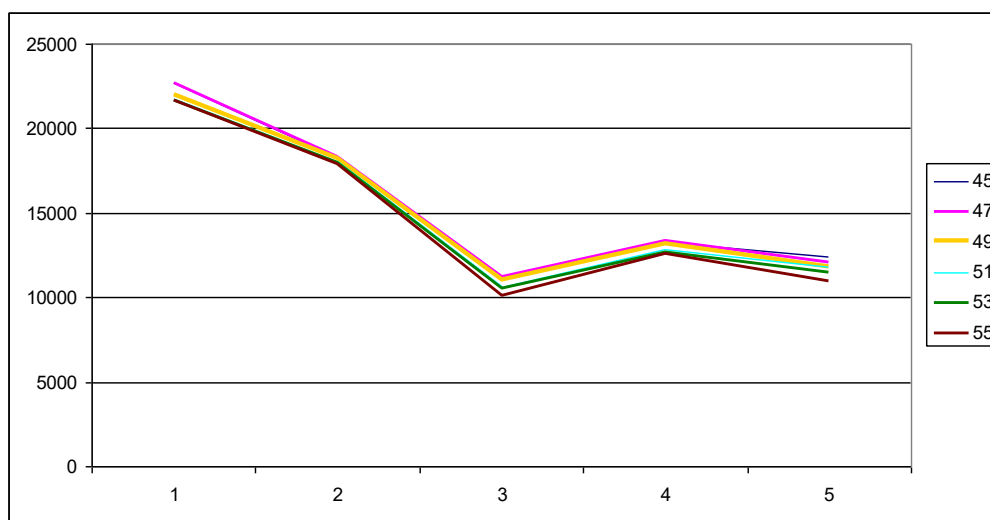


Рисунок 14 – Содержание кальция в костной ткани челюстей у женщин групп сравнения и психиатрического стационара, в зависимости от возраста

У пациенток групп сравнения изменения были недостоверны. Возможно, приём психотропных препаратов интенсивно воздействует на гомеостаз кальция в

организме, способствуя его вымыванию из костной ткани, патологический процесс при этом не компенсируется. У мужчин во всех исследуемых группах не обнаружено достоверных изменений в содержании макро- и микроэлементов в костной ткани в зависимости от возраста.

Анализ содержания остальных микроэлементов в зависимости от возраста не выявил достоверных изменений. Кальций – один из макроэлементов, активно участвующих в обмене костной ткани. При сдвиге ремоделирования костной ткани в сторону ее резорбции, содержание кальция постепенно уменьшалось с уменьшением объёма кости.

3.2.1.6 Оценка состояния метаболизма костной ткани у пациентов психиатрического стационара на приеме димефосфона

Микроэлементный статус костной ткани пациентов психиатрической клиники после проведенного лечения выявил достоверное улучшение содержания микроэлементов (таблица 22). Содержание кальция в костной ткани альвеолярного отростка у пациентов, принимавших димефосфон, достоверно увеличилось в 1,2 раза ($p < 0,05$). Удаление микробного налета, как этиологического фактора воспалительного процесса в пародонте, позволило запустить процесс регенерации костной ткани и увеличить в ней содержание основного макроэлемента – кальция. Снижение микробной нагрузки в пародонтальных карманах и улучшение микроциркуляции под воздействием приема димефосфона способствовало стабилизации метаболизма костной ткани. В зубной ткани обеих исследуемых групп изменений по содержанию кальция не было выявлено, твердые ткани зуба обладают низкой скоростью метаболизма и, возможно, год – это недостаточное время для появления признаков восстановления минерализации.

Содержание Sr в костной и зубной ткани недостоверно уменьшилось у пациентов обеих групп, вне зависимости от приема димефосфона. Стронций образует устойчивую связь в молекуле гидроксиапатита кальция и медленно

выводится из организма, в связи с этим, длительность нашего исследования была недостаточной для выявления изменений в микроэлементном составе костной ткани у пациентов психиатрической клиники.

Таблица 22 – Результаты микроэлементного исследования костной ткани пациентов психиатрической клиники, в зависимости от типа антирезорбентной терапии

Параметры микроэлементного состава костной ткани		Пациенты психиатрической клиники	
		На приеме димефосфона	Не принимавшие димефосфон
Са (кость)	До лечения	10017,28±312,77	11037,54±259,99
	После лечения	12659,33±387,21*	12168,93±283,28
Са (зубы)	До лечения	16445,60±197,72	15381,63±380,93
	После лечения	16651,59±282,73	15554,25±497,16
Sr (кость)	До лечения	45,27±3,39	44,61±4,84
	После лечения	38,18±6,41	34,25±3,79
Sr (зубы)	До лечения	38,56±4,19	36,27±6,72
	После лечения	37,16±3,85	36,04±5,81
Zn (кость)	До лечения	95,16±9,26	104,34±14,55
	После лечения	138,28±11,92*	118,43±9,85
Zn (зубы)	До лечения	35,71±13,15	37,74±13,44
	После лечения	40,18±16,59	42,27±14,31
Cu (кость)	До лечения	21,63±4,28	23,58±5,26
	После лечения	39,48±3,62*	34,67±3,88
Cu (зубы)	До лечения	0,207±0,086	0,211±0,079
	После лечения	0,236±0,120	0,242±0,104

Примечание – достоверность статистических различий между подгруппами исследования до и после лечения: * - $p < 0,05$; остальные различия статистически недостоверны.

Изменений в содержании стронция в тканях зуба также не обнаружено в обеих исследуемых группах пациентов психиатрического стационара.

Содержание цинка в костной ткани у пациентов на приеме димефосфона повысилось в 1,5 раза, по сравнению с показателями до лечения. В группе пациентов, не принимавших димефосфон, содержание цинка увеличилось недостоверно. Стабилизация процесса в костной ткани челюстей после проведенного лечения и положительный лекарственный эффект димефосфона позволили восстановить содержание цинка. Статистически значимых изменений содержания цинка в тканях зуба выявлено не было.

Содержание меди в костной ткани увеличилось в 1,8 раз после проведенного лечения в группе пациентов на приеме димефосфона, в группе пациентов, не принимавших димефосфон, показатель увеличился недостоверно. В тканях зуба содержание меди достоверно не изменилось в обеих исследуемых группах.

Медь и цинк являются важными микроэлементами в ферментной системе метаболизма костной ткани, повышение их содержания на фоне проведенного лечения – это показатель репаративных процессов в кости. Димефосфон достоверно увеличил содержание кальция, меди и цинка, что свидетельствует о потенциале монофосфоната в лечении резорбции костной ткани на фоне приема психотропных препаратов.

3.2.1.7 Результаты гистоморфометрии и оценки плотности костной ткани у пациентов психиатрического стационара и в группах сравнения

Проведенная гистоморфометрическая оценка костной ткани у пациентов психиатрического стационара и у пациентов с ХГП выявила существенные изменения по сравнению со здоровыми пациентами (таблица 23).

У пациентов с ХГП было выявлено недостоверное увеличение площади межтрабекулярного пространства по сравнению с группой пациентов со здоровым пародонтом. У пациентов психиатрического стационара, принимавших

комбинацию нейролептиков и антидепрессантов, данный показатель был увеличен в 2,3 раза. Минимальное значение было выявлено у пациентов, принимавших только антидепрессанты.

Таблица 23 – Результаты гистоморфометрии и оценки плотности костной ткани пациентов психиатрического стационара и групп сравнения, в зависимости от дозы психотропных препаратов и их комбинации

Параметры гистоморфометрии костной ткани	Группы сравнения		Пациенты психиатрического стационара					
	пациенты с интактным пародонтом	пациенты с ХГП	Комбинации психотропных препаратов			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 различия недостоверны.							
Средний диаметр трабекул (мкм)	173,51±28,33	154,66±13,09	104,34±12,18	121,44±10,45	95,57±13,08	98,61±9,04	108,72±14,52	111,81±11,88
P	P ₁₋₄ , P ₁₋₆ <0,05; остальные различия недостоверны.							
Количество остеокластов на 1мм ³ кости	0,22±0,083	0,36±0,051	0,43±0,048	0,39±0,033	0,52±0,038	0,50±0,027	0,47±0,031	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 различия недостоверны.							
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 различия недостоверны.							

Статистически значимых различий между группами пациентов психиатрического стационара выявлено не было. Увеличение площади межтрабекулярного пространства может свидетельствовать о порозности костной

ткани в результате истончения костных балок и преобладания процессов резорбции над процессом формирования кости (рисунки 15,16,17).

Данные исследования подтверждают наше предположение об истончении костных трабекул, составляющих основу губчатого вещества кости (см. таблицу 23). Вновь не выявлено статистически достоверных различий среднего диаметра трабекул между группами пациентов со здоровым пародонтом и пациентов с ХГП. При этом у пациентов, принимавших комбинацию психотропных препаратов, выявлено уменьшение среднего диаметра трабекул в 1,81 раза, это самое низкое значение в группах пациентов психиатрической клиники.

Максимальное значение среднего диаметра трабекул выявлено у пациентов, принимавших только антидепрессанты. Если в костной ткани преобладают процессы резорбции, то можно выдвинуть предположение об увеличении активности остеокластов, преобладающем над функцией остеобластов.

Данные нашего исследования подтверждают эту гипотезу, т.к. было выявлено увеличение числа остеокластов во всех группах пациентов с психиатрической патологией (см. таблицу 23). У пациентов с ХГП удельное число остеокластов в 1 мм³ костной ткани было недостоверно увеличено, по сравнению с контролем. Максимальное значение параметра определялось у пациентов, принимавших комбинацию психотропных препаратов (в 2,4 раза), а минимальное – у пациентов, принимавших только антидепрессанты. Также минимальные показатели отмечаются в группе пациентов психиатрического стационара, принимавших нейролептики с суммарной нейролептической нагрузкой более 500 у.е.

Уменьшение среднего диаметра трабекул, увеличение объёма межтрабекулярного пространства и заполнение его менее плотной фиброзной тканью привело к снижению плотности челюстной кости, что подтверждает наше исследование. Самое низкое значение костной плотности обнаружено у пациентов, принимающих нейролептики и с суммарной нейролептической нагрузкой, превышающей 500 у.е. Значение костной плотности у этих пациентов было в 2 раза меньше, чем в контрольной группе (см. таблицу 23). Максимальное

значение костной плотности определяли в группе пациентов психиатрического стационара, принимавших нейролептики с суммарной нейролептической нагрузкой менее 100 у.е.

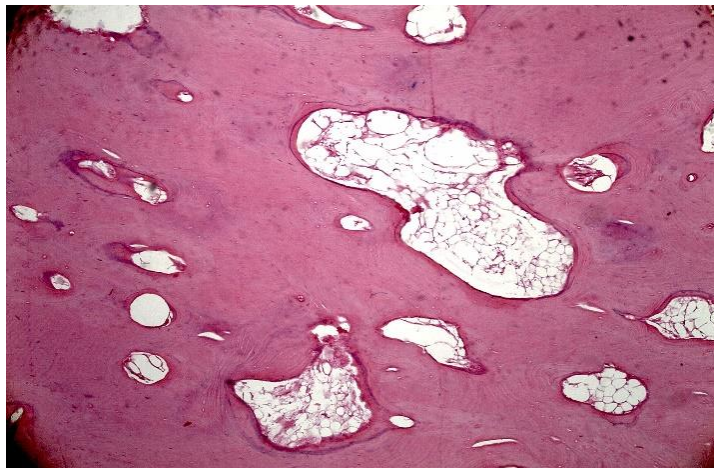


Рисунок 15 – Гистологический срез костной ткани альвеолярного отростка челюстей у пациента с интактным пародонтом (x200)

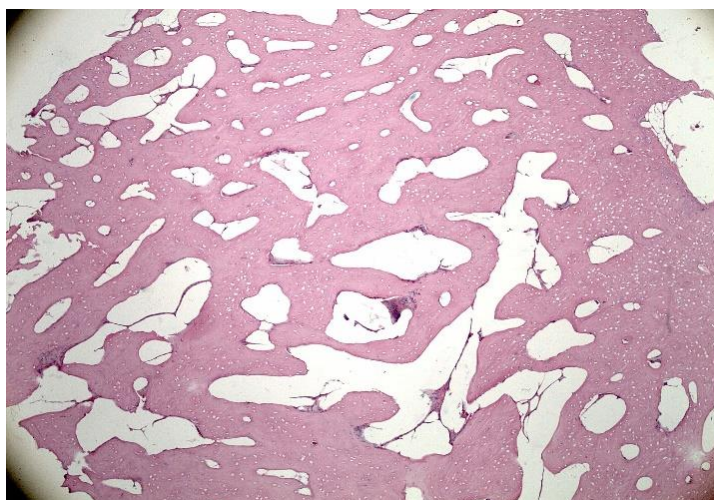


Рисунок 16 – Гистологический срез костной ткани альвеолярного отростка челюстей у пациента с хроническим генерализованным пародонтитом (x200)

Таким образом, на костную ткань челюстей у пациентов психиатрического стационара оказывает влияние два основных фактора – это хронический воспалительный процесс в тканях пародонта и побочные эффекты психотропной терапии. Совместный приём антидепрессантов с нейролептиками с суммарной

нейролептической нагрузкой, превышающей 500 у.е., оказывают самое неблагоприятное воздействие на костную ткань, смещая баланс в метаболизме костной ткани в сторону ее резорбции.

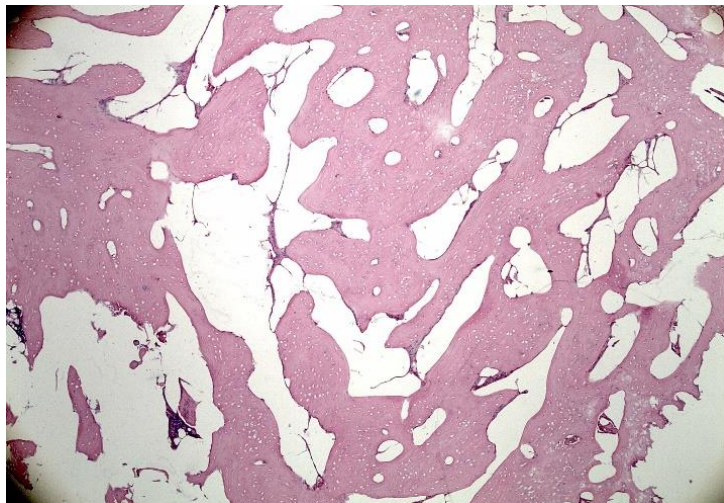


Рисунок 17 – Гистологический срез костной ткани альвеолярного отростка челюстей у пациента на приеме нейролептика с СНН более 500 у.е. (x200)

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 (рисунок 18) – $r=0,752$ ($p<0,001$).

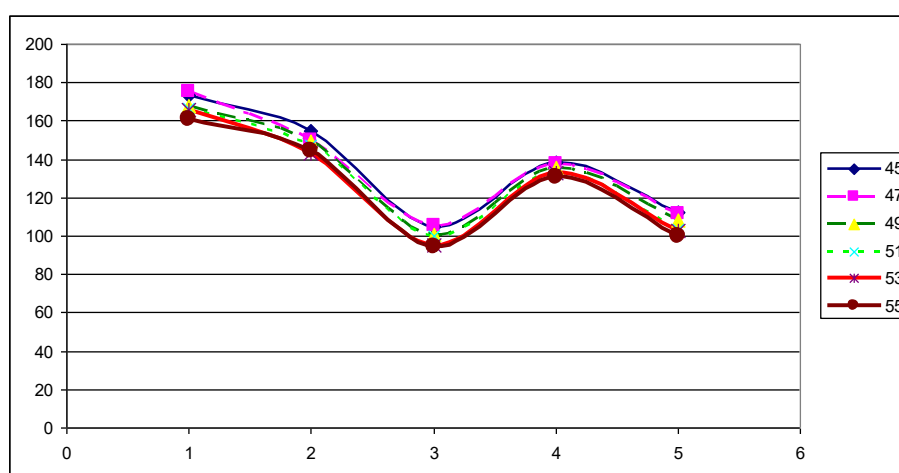


Рисунок 18 – Средний диаметр трабекулы у женщин в группах сравнения и пациентов психиатрического стационара, в зависимости от возраста

Выявлена средняя корреляционная зависимость количества остеокластов от возраста, вновь у женщин во всех группах ($r=0,406$ ($p<0,01$)). Площадь межтрабекулярного пространства и костная плотность также имели слабые корреляционные зависимости, более выраженные у пациентов психиатрического стационара. У мужчин во всех группах не выявлено зависимости значений параметров гистоморфометрии от возраста. Данные исследования свидетельствуют о возрастном снижении интенсивности ремоделирования костной ткани у женщин. По данным Yong EL. (2021) у женщин после 35 лет потеря массы кости составляет 0,75-2,5% в год, увеличиваясь к моменту наступления менопаузы. При этом большая потеря идет за счёт трабекулярной части кости [246].

3.2.1.8 Оценка гистоморфометрии костной ткани у пациентов психиатрического стационара на приеме димефосфона

Анализ показателей гистоморфометрии костной ткани челюстей пациентов психиатрической клиники выявил положительные изменения в структуре костной ткани после проведенного лечения заболеваний пародонта. Площадь межтрабекулярного пространства достоверно уменьшилась в обеих группах: у пациентов, принимавших димефосфон - на 27,7% и не принимавших препарат – на 16,8% (таблица 24).

У пациентов психиатрического стационара на приеме димефосфона увеличение среднего диаметра трабекулы произошло достоверно на 27%, а не принимавших димефосфон – на 17%. Но результаты в группе пациентов психиатрической клиники не достигли показателей психически здоровых пациентов, оставаясь на 30-40% ниже. Комплексное лечение заболеваний пародонта показало улучшение в архитектонике костной ткани во всех группах исследуемых, а применение димефосфона показало положительную тенденцию к восстановлению структуры костной ткани.

Таблица 24 – Результаты гистоморфометрии костной ткани пациентов психиатрической клиники, в зависимости от типа антирезорбентной терапии

Показатели гистоморфометрии костной ткани		Пациенты психиатрической клиники	
		На приеме димефосфона	Не принимавшие димефосфон
Площадь межтрабекулярного пространства (%)	До лечения	45,92±4,95	47,11±3,27
	После лечения	33,17±4,38	39,21±5,58
Средний диаметр трабекул (мкм)	До лечения	95,61±12,94	102,56±13,75
	После лечения	121,55±14,37	120,39±13,44
Количество остеокластов на 1 мм ³ кости	До лечения	0,59±0,016	0,57±0,04
	После лечения	0,41±0,012*	0,49±0,09
Костная плотность г/см ³	До лечения	1,047±0,192	1,126±0,179
	После лечения	1,164±0,151	1,218±0,187

Примечание – достоверность статистических различий между подгруппами исследования до и после лечения: * - $p < 0,05$; остальные различия статистически недостоверны.

У пациентов психиатрического стационара в группе на приеме димефосфона, наблюдалось достоверное снижение числа остеокластов в 1,4 раза, по сравнению с показателями до лечения. У пациентов, не принимавших димефосфон, удельное число остеокластов уменьшилось недостоверно.

Костная плотность у пациентов психиатрического стационара на приеме димефосфона увеличилась также недостоверно на 11,2%, а не получавших терапию данным препаратом – на 8,2% (см. таблицу 24). Таким образом, на увеличении костной плотности прием препарата существенного эффекта не оказал. Достоверных различий между исследуемыми группами до и после лечения не было выявлено.

Таким образом, прием димефосфона достоверно уменьшил количество остеокластов в костной ткани челюстей, не повлиял на площадь

межтрабекулярного пространства, средний диаметр трабекулы, костную плотность, различий между группами по данным показателям не наблюдалось. Положительные изменения в костной ткани при лечении димефосфоном были выявлены не по всем гистологическим параметрам, но, возможно, для достижения достоверных изменений препятствовали побочные эффекты психотропной терапии и нестабильная индивидуальная гигиена полости рта.

3.2.1.9 Результаты рентгенологической и ультразвуковой оценки плотности костной ткани у пациентов психиатрического стационара и в группах сравнения

Проведенная рентгенологическая и ультразвуковая оценка костной ткани у пациентов психиатрического стационара и у пациентов с ХГП выявила существенные изменения по сравнению со здоровыми пациентами (таблица 25).

Ультразвуковая денситометрия лучевой кости выявила существенные изменения в костной ткани у пациентов психиатрического стационара по Т-показателю, который определяет значение костной плотности относительно молодого здорового населения. Т.к. это средние показатели в каждой группе, то возможно сделать вывод об остеопении у данной категории больных, по сравнению с контрольными, где средний возраст пациентов был близок к возрастному диапазону пациентов с психиатрической патологией. Причём обращает на себя внимание резкое снижение костной плотности у пациентов с ХГП без психиатрической патологии. Возможно, ХГП чаще встречается у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани или, является одним из маркёров системного остеопороза [4]. Патологическое влияние терапии психотропными препаратами, психиатрическая патология и неактивный образ жизни, существенно уменьшали плотность костной ткани.

Значения ультразвуковой денситометрии по Z-показателю были ожидаемо больше, чем по Т-показателю, т.к. данный показатель высчитывается относительно состояния костной плотности у пациентов той же возрастной

категории, к которой относится обследованный. Но изменения, зафиксированные при анализе Т-показателя, оказались идентичными.

Таблица 25 – Результаты рентгенологической и ультразвуковой оценки плотности костной ткани пациентов психиатрического стационара и пациентов групп сравнения, в зависимости от дозы психотропных средств и их комбинации

Параметры состояния костной ткани	Группы сравнения		Пациенты психиатрического стационара					
	пациенты с интактным пародонтом	пациенты с ХГП	Комбинация психотропного средства			доза нейролептика		
			н/л	а/д	н/л + а/д	<100 у.е.	от 100 до 500 у.е.	>500 у.е.
	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	P ₇	P ₈
Т-показатель (SD)	-0,36± 0,13	-1,07± 0,09	-1,97± 0,22	-1,85± 0,36	-2,07± 0,28	-1,91± 0,21	-1,84± 0,18	-2,11± 0,21
P	P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ , P ₁₋₅ , P ₁₋₆ , P ₁₋₇ , P ₁₋₈ <0,001; P ₂₋₃ , P ₂₋₄ , P ₂₋₅ , P ₁₋₅ , P ₂₋₆ , P ₂₋₇ , P ₂₋₈ <0,05; остальные различия недостоверны.							
Z-показатель (SD)	-0,11± 0,09	-0,78± 0,13	-1,54± 0,21	-1,24± 0,28	-1,56± 0,33	-1,31± 0,23	-1,77± 0,22	-1,88± 0,38
P	P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ , P ₁₋₅ , P ₁₋₆ , P ₁₋₇ , P ₁₋₈ <0,001; P ₂₋₃ , P ₂₋₅ , P ₁₋₅ , P ₂₋₇ , P ₂₋₈ <0,05; остальные различия недостоверны.							
Денситометрия (dpi) в области 47 зуба	2303,3 ±29,1	2062,8 ±24,6	1661,3 ±31,2	2105,2 ±18,5	1513,1 ±19,8	2004,9 ±27,2	1612,3 ±17,8	1799,5 ±18,6
P	P ₁₋₃ , P ₁₋₄ , P ₁₋₅ , P ₁₋₆ , P ₁₋₇ , P ₁₋₈ <0,05; остальные различия недостоверны.							

Максимальные значения определялись у лиц с интактным пародонтом, а у пациентов с ХГП они были увеличены в 7 раз (см. таблицу 25). У пациентов психиатрического стационара, принимавших нейролептики, значения Z-показателя оказались в начальных границах остеопении, что свидетельствует о выраженном изменении костной плотности. Такие же высокие значения отмечались у пациентов, принимавших комбинацию психотропных препаратов и на суммарной нейролептической нагрузке, превышающей 500 у.е. Проведенный

корреляционный анализ выявил сильную зависимость показателей ультразвуковой денситометрии от дозы нейролептика – Т-показателя от СНН ($r=0,769$ ($p=0,00051$)) и Z-показателя от СНН ($r =0,809$ ($p=0,00016$)). Высокая суммарная нейролептическая нагрузка складывается из количества назначаемых препаратов, кратности их введения, способа введения и механизму действия нейролептика (типичные или атипичные). В нашем исследовании было выявлено, что врачи-психиатры часто назначают по 4-5 и более нейролептиков одновременно, повышая СНН более чем на 1000 мг в сутки. Подобная тактика негативно отражается на функционировании многих систем организма пациента, в том числе и костной ткани. Чем была больше суммарная нейролептическая нагрузка, тем большее количество пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани выявлялось, что может свидетельствовать о значительном вкладе нежелательных лекарственных эффектов нейролептиков в метаболизм костной ткани и развитии вторичного остеопороза.

В группах пациентов при исследовании методом ультразвуковой и рентгеновской денситометрии не было выявлено значимых статистических различий по полу. При анализе показателей денситометрии костной ткани в возрастном аспекте ожидаемо выявлено её снижение, как у пациентов психиатрического стационара, так и в контрольных группах (рисунок 19).

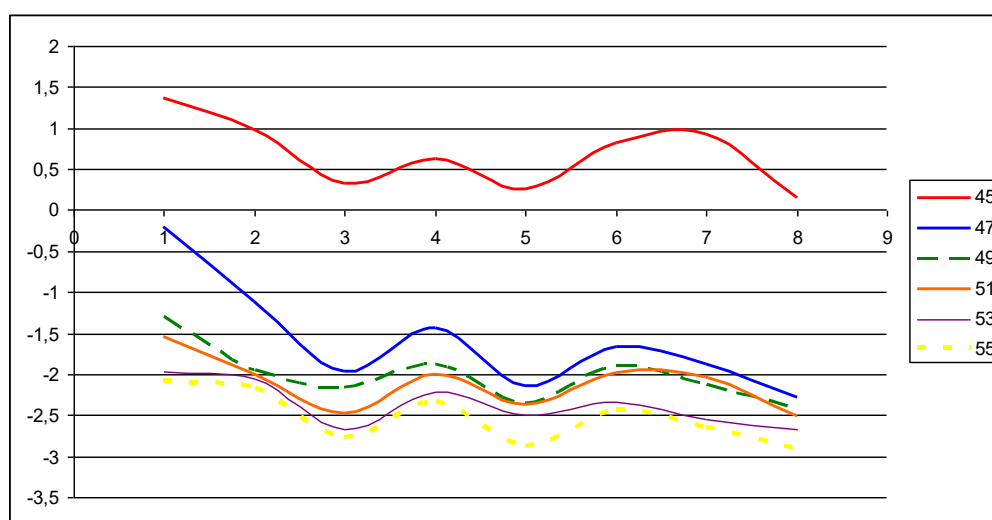


Рисунок 19 – Результаты ультразвуковой денситометрии у пациентов контрольной группы и с психиатрической патологией в различные возрастные периоды

Однако отметим некоторый разрыв в точках снижения костной плотности; так, в контрольной группе существенное снижение определялось в возрасте 60-70 лет, то у пациентов с психиатрической патологией снижение прослеживалось уже к 50 годам.

Данные изменения прослеживались и в костной плотности челюстных костей (см. таблицу 25). Параметр dr_i у межкорневой перегородки 47 зуба был снижен у пациентов с ХГП по сравнению с пациентами контрольной группы. У всех пациентов с психиатрической патологией денситометрическая плотность костной ткани была достоверно снижена, с минимальными показателями у пациентов, принимавших комбинацию психотропных препаратов и при суммарной нейролептической нагрузке более 500 у.е. В снижении костной плотности вносит существенный вклад хронический воспалительный процесс в альвеолярном отростке челюстей, т.к. у большинства пациентов психиатрического стационара выявлялся ХГП. При этом показатели костной плотности у пациентов, принимавших только антидепрессанты или нейролептики, с суммарной нейролептической нагрузкой менее 100 у.е., статистически значимо не отличались от показателей пациентов с ХГП.

В усиление порозности и петлистости рисунка губчатой кости челюстных костей вносит существенный вклад и возраст обследованных (рисунок 20).

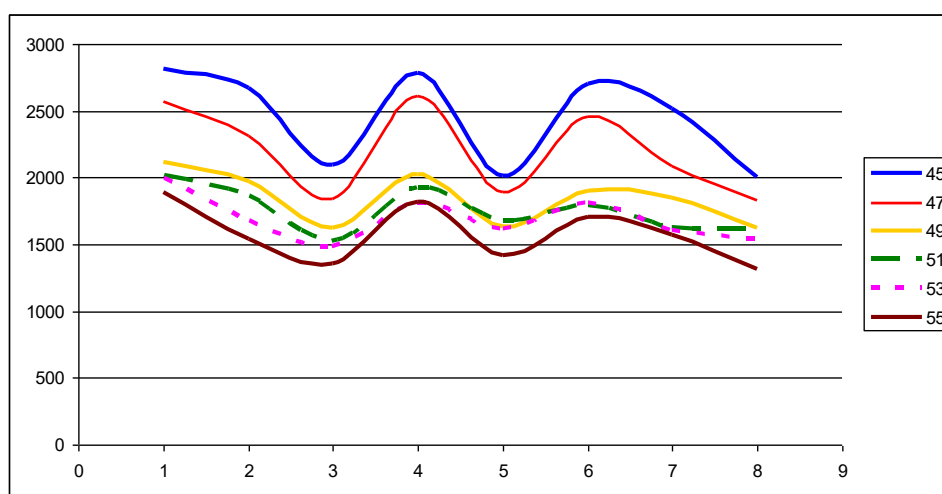


Рисунок 20 – Результаты рентгеновской денситотометрии межкорневой перегородки 47 зуба в контрольных группах и пациентов психиатрического стационара в различные возрастные периоды

У пациентов в пожилом возрасте показатели значительно ниже, чем у пациентов среднего возраста. Присоединение сенильного остеопороза, приобретенная адентия зубного ряда, атрофия альвеолярного отростка сказываются на снижении костной плотности.

Данные ультразвукового и рентгеновского исследования плотности костной ткани свидетельствуют о существенном «вкладе» применения нейролептиков в высокой нейролептической нагрузке в развитие деструктивных процессов как в костях скелета, так и челюстных. Нежелательные лекарственные эффекты нейролептиков (в основном галоперидола), их суммарная нейролептическая нагрузка свыше 500 у.е., приводят к угнетению метаболизма костной ткани, снижению социальной активности пациентов, тем самым способствуя развитию воспалительных процессов в пародонте и усугубляя состояние костной ткани челюстей.

3.2.1.10 Рентгенологическая и ультразвуковая оценка плотности костной ткани пациентов психиатрического стационара на приеме димефосфона

У пациентов психиатрического стационара значение Т-показателя было недостоверно снижено как у больных, принимавших димефосфон, так и не принимавших препарат. Значение Т-показателя у данных пациентов определялось в диапазоне остеопении – от -1,5 до -2,5SD. После проведенного лечения димефосфоном изучаемый параметр у пациентов психиатрического стационара достоверно не изменился. Возможно, год наблюдений недостаточен для выявления изменений строения костной ткани, которое визуализируется лучевыми методами исследования (таблица 26).

У пациентов психиатрического стационара, как у принимавших димефосфон, так и не принимавших его, значения Z-показателя недостоверно увеличились. Среднее значение Z-показателя в обеих группах остался в диапазоне «osteopenii» (таблица 26). Возможно, положительный эффект фармакотерапии димефосфоном, определяемый на биохимическом, микроэлементном и

гистологическом уровне, не визуализируется лучевыми методами исследования, в связи с небольшой длительностью наблюдения.

У пациентов психиатрического стационара, прошедших терапию димефосфоном, оптическая плотность костной ткани челюстей увеличилась в 1,2 раза ($p < 0,05$), по сравнению с результатами до лечения. У больных, не принимавших димефосфон, показатель увеличился недостоверно. Нижняя челюсть является костью с высокой скоростью метаболизма. По данным некоторых авторов, скорость обновления костной ткани нижней челюсти, составляет 36% в год, что свидетельствует о высокой скорости репаративных процессов в кости [238].

Таблица 26 – Рентгенологическая и ультразвуковая оценка плотности костной ткани пациентов психиатрического стационара, в зависимости от типа антирезорбентной терапии

Параметры оценки костной плотности		Пациенты психиатрической клиники	
		На приеме димефосфона	Не принимавшие димефосфон
Т-показатель (SD)	До лечения	-2,08±0,52	-1,96±0,61
	После лечения	-1,94±0,52	-1,86±0,61
Z-показатель (SD)	До лечения	-1,67±0,37	-1,77±0,41
	После лечения	-1,34±0,46	-1,62±0,5
Денситометрия (dpi) в области 47 зуба	До лечения	1538,7±145,9	1567,4±153,4
	После лечения	1771,9±132,4*	1622,3±149,7

Примечание – достоверность статистических различий между подгруппами исследования до и после лечения: * - $p < 0,05$; остальные различия статистически недостоверны.

Возможно, выявленное улучшение оптической плотности кости у пациентов, принимавших димефосфон, связано с более быстрым проявлением его терапевтического эффекта.

Проведенное исследование свидетельствует о положительном эффекте димефосфона на костную ткань челюсти, увеличение оптической плотности челюстных костей свидетельствует об эффективности димефосфона при подавлении воспалительного процесса, улучшения микроциркуляции и стимуляции остеогенеза.

3.2.2 Сравнительное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое испытание пациентов с ХГП

3.2.2.1 Стоматологический статус пациентов с ХГП и группы сравнения

Анализ полученных результатов после проведенного комплексного лечения пациентов с ХГП показал значительные улучшения во всех группах наблюдения (таблица 27). После проведения всем пациентам профессиональной чистки, обучения и контроля методам гигиены полости рта, у большинства пациентов наблюдалось значительное снижение индекса гигиены полости рта. После проведенного лечения во всех группах пациентов определялось улучшение гигиенического индекса. В подгруппе пациентов с ХГП лучшие результаты наблюдались у больных на приеме этидроновой кислоты (в 2,3 раза). Сами пациенты отмечали значительное уменьшение мягкого зубного налета и снижение кровоточивости десен.

Показатель КПУ существенно не изменился после проведенного лечения во всех группах пациентов, недостоверное его увеличение произошло за счет удаленных зубов в результате проведенной санации. Пародонтитные зубы III степени подвижности у пациентов удалялись, как очаги одонтогенной инфекции.

У пациентов с ХГП по результатам оценки пародонтальным индексом выявлялась средняя степень тяжести процесса, после проведенного лечения у пациентов на димефосфоне и плацебо результаты достоверно улучшились, не отличаясь друг от друга.

Таблица 27 – Индексы оценки полости рта у пациентов с ХГП и группе сравнения, в зависимости от типа антирезорбтивной терапии

Индексы оценки полости рта		с интактным пародонтом	Пациенты с ХГП		
			плацебо	димефосфон	этидроновая кислота
		1	2	3	4
ГИ	до лечения	1,08± 0,54	2,86± 0,24	2,93± 0,31	2,77± 0,25
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,01; остальные различия недостоверны.			
	после лечения	-	1,55± 0,33*	1,81± 0,36*	1,21± 0,29**
		P ₃₋₄ <0,01; остальные различия недостоверны.			
	КПУ	до лечения	4,84± 0,65	6,13± 0,38	5,25± 0,53
различия недостоверны.					
после лечения		-	6,24± 0,39	5,28± 0,42	6,49± 0,27
	P ₂₋₃ <0,001; остальные различия недостоверны.				
ПИ	до лечения	0,92± 0,17	3,46± 0,23	3,58± 0,36	3,81± 0,24
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,001; остальные различия недостоверны.			
	после лечения	-	2,13± 0,27*	2,05± 0,21*	1,16± 0,15**
		P ₂₋₄ , P ₃₋₄ <0,001; остальные различия недостоверны.			
	Мюллем ана-Коуэлла	до лечения	0,76± 0,09	3,13± 0,12	3,49± 0,08
P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,001; остальные различия недостоверны.					
после лечения		-	2,22± 0,11	1,72± 0,14**	1,62± 0,11**
		P ₂₋₁ , P ₂₋₃ <0,001; остальные различия недостоверны.			
Проба Свракова	до лечения	1,22± 0,07	2,93± 0,13	3,45± 0,14	3,22± 0,16
		P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,001; P ₁₋₂ <0,05; остальные различия недостоверны.			
	после лечения	-	1,41± 0,21*	1,15± 0,11**	1,03± 0,09**
		P ₂₋₄ <0,001; остальные различия недостоверны.			

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

Уменьшилась воспалительная реакция десны, подвижность зубов, но деструкция костной ткани пародонта сохранилась на прежнем уровне. У пациентов на приеме этидроновой кислоты удалось перевести среднюю степень тяжести процесса в легкую форму.

Индекс кровоточивости Мюллемана-Коуэлла также уменьшился в результате проведенного комплексного лечения. В большинстве подгрупп тяжелую степень воспаления удалось перевести в среднюю. Лучшие результаты были выявлены у пациентов на приеме димефосфона и этидроновой кислоты, кровоточивость выявлялась точечно при зондировании, пациенты отмечали уменьшение кровотечения при чистке зубов, приеме пищи.

Проба Свракова в нашем исследовании выявила существенное уменьшение воспалительной реакции маргинальной и прикрепленной части десны. У пациентов с ХГП во всех группах после проведенного лечения определялось невыраженное воспаление краевой части десневого сосочка, при этом лучшие результаты были выявлены у пациентов на приеме этидроновой кислоты. У данного препарата отмечен противовоспалительный и фибринолитический эффект, который хорошо реализуется как при местном, так и пероральном приеме. Кроме того, значительное уменьшение зубного камня позволило уменьшить агрессивное воздействие пародонтопатогенной микрофлоры, позволило восстановить гомеостаз в пародонтальном кармане.

Проведенная оценка состояния пародонта после проведенного лечения выявила достоверное улучшение всех пародонтологических и гигиенических индексов, даже у пациентов на приеме плацебо. Что доказывает значительное влияние профилактических мер в лечении пародонтита, а именно регулярной профессиональной гигиене полости рта, обучении и контроле врача-стоматолога в индивидуальном уходе пациента за полостью рта. Отмечено достоверное снижение гигиенических и пародонтальных индексов у пациентов, принимавших димефосфон и этидроновую кислоту, которые продемонстрировали одинаковую эффективность.

3.2.2.2 Оценка биохимического статуса у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и в группах сравнения

Проведенная терапия антирезорбентными препаратами в нашем исследовании достоверно снизила уровень маркеров резорбции костной ткани и увеличила значения маркеров формирования кости (таблица 28).

Во всех группах обследованных не было выявлено статистически значимых различий биохимических параметров по полу исследуемых. При анализе уровня оксипролина в моче учитывалось, что данный параметр не является строго специфичным маркером костного метаболизма, т.к. содержится во всех типах коллагеновых молекул. По данным различных авторов при первичном остеопорозе его экскреция часто наблюдается в пределах нормы [236]. У 30% пациентов с остеопорозом выявляется повышенная концентрация оксипролина в моче, что соответствует течению остеопороза с повышенным уровнем костного метаболизма. Тем не менее, после проведенного лечения у всех пациентов с ХГП наблюдалось снижение значений оксипролина в моче. Статистически значимо показатели снизились у пациентов, принимавших димефосфон и этидроновую кислоту (таблица 28).

В нашем исследовании определение общей ЩФ оказалось достаточно информативным методом, достоверное повышение ее уровня после проведенного лечения наблюдалось во всех группах исследуемых. Известно, что при первичном остеопорозе активность общей ЩФ чаще всего находится в пределах нормы, а активность ее костного изофермента повышена у лиц с высоким костным обменом. У пациентов, принимавших димефосфон с этидроновой кислотой, уровень щелочной фосфатазы статистически достоверно увеличился после проведенной терапии.

После проведенного лечения антирезорбентами было выявлено снижение уровня ТРКФ во всех группах пациентов (см. таблицу 28). Недостоверное уменьшение значения ТРКФ наблюдалось даже у пациентов на приеме плацебо, что говорит о большом значении санационных мероприятий и поддержания хорошей гигиены полости рта.

Таблица 28 – Результаты биохимического исследования маркеров метаболизма костной ткани пациентов с ХГП и группы сравнения, в зависимости от типа антирезорбтивной терапии

Параметры метаболизма костной ткани		с интактным пародонтом	Пациенты с ХГП		
			плацебо	димефосфон	этидроновая кислота
		1	2	3	4
Окси-пролин, мг	до лечения	5,41± 0,23	6,37± 0,38	6,45± 0,31	6,93± 0,45
		различия недостоверны.			
	после лечения	5,55± 0,22	5,75± 0,28	5,32± 0,19*	5,06± 0,25**
		различия недостоверны.			
Щелочная фосфатаза, Ед./л	до лечения	113,46± 14,38	124,42± 22,33	104,14± 13,03	93,08± 15,87
		различия недостоверны.			
	после лечения	103,78± 11,25	136,12± 27,25	156,25± 20,95*	150,39± 21,01*
		P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,05; остальные различия недостоверны.			
ТРКФ, МЕд./л	до лечения	4,81± 0,18	3,90± 0,13	4,42± 0,59	4,56± 0,91
		P ₁₋₃ <0,01; остальные различия недостоверны.			
	после лечения	4,77± 0,19	3,21± 0,16	3,38± 0,24*	3,08± 0,44*
		P ₁₋₄ <0,05; остальные различия недостоверны.			
sRANKL нмоль/л	до лечения	0,187± 0,013	0,482± 0,047	0,501± 0,059	0,448± 0,045
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,01; остальные различия недостоверны.			
	после лечения	0,192± 0,023	0,362± 0,034*	0,424± 0,032*	0,311± 0,016*
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,05; остальные различия недостоверны.			
Пиридинолин, пмоль/л	до лечения	1,413± 0,31	2,737± 0,19	2,935± 0,34	3,016± 0,27
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,05; остальные различия недостоверны.			
	после лечения	1,328± 0,44	2,216± 0,27*	1,844± 0,55*	1,519± 0,28**
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ <0,05; остальные различия недостоверны.			

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

Достоверные показатели снижения активности ТРКФ выявлены у пациентов с пародонтитом на приеме димефосфона и этидроновой кислоты, фосфонаты приостановил резорбцию костной ткани и активность остеокластов.

Уровень sRANKL в крови также снизился у всех пациентов после проведенного лечения. У психически здоровых пациентов с ХГП значение sRANKL снизилось даже в группе, получавшей плацебо, что свидетельствует о высоком значении удаления патогенных микроорганизмов из пародонтальных карманов для купирования процесса воспаления. Значение sRANKL снизилось в 1,2 раза в группе пациентов на приеме димефосфона и в 1,4 раза в группе, принимавшей этидроновую кислоту (см. таблицу 28).

Система RANKL играет ключевую роль в потере костной ткани, вызванной бактериями. Было обнаружено, что повышенная экспрессия RANKL в тканях дёсен положительно коррелирует с количеством *P. gingivalis* у пациентов с пародонтитом. Высказано предположение, что Т-лимфоциты являются основными источниками RANKL при резорбции костной ткани при пародонтите. Остеобласты, клетки периодонтальной связки, эпителиальные клетки и фибробласты десны и цементабласти также экспрессируют RANKL и регулируют остеокластогенез [240].

Анализ значений пиридинолина выявил те же закономерности, что и предыдущие показатели метаболизма костной ткани. Вновь, снижение показателей наблюдалось во всех группах пациентов с ХГП, даже у пациентов на приеме плацебо. Уровень пиридинолина снизился в 1,6 раза у пациентов на приеме димефосфона и в 2 раза у пациентов, принимавших этидроновую кислоту. Снижение выделения основных маркеров резорбции костной ткани может свидетельствовать о замедлении процесса ее разрушения и начала образования новой кости.

У всех пациентов после проведения лечения было выявлено снижение маркеров резорбции костной ткани и повышения маркеров костеобразования. Димефосфон и этидроновая кислота снижали показатели оксипролина в моче, ТРКФ, sRANKL, пиридинолина в крови и увеличивали уровень ЩФ. У пациентов

на приеме плацебо достоверно уменьшался уровень sRANKL и пиридинолина в крови. Анализ биохимических показателей обмена костной ткани свидетельствует о сопоставимом эффекте монофосфоната и бисфосфоната в группах пациентов без психиатрической патологии с ХГП.

3.2.2.3 Оценка микроэлементного статуса у пациентов с ХГП и в группе сравнения

Анализ результатов микроэлементного статуса после проведенного лечения антирезорбентами, выявил положительный сдвиг количественного состава некоторых макро- и микроэлементов у пациентов с ХГП. Содержания кальция в костной ткани челюстей достоверно увеличилось после лечения во всех группах пациентов с ХГП на терапии этидронатом натрия и димефосфона (таблица 29).

У пациентов на приеме плацебо увеличение содержания кальция было недостоверным. Содержания кальция в зубах увеличилось после лечения в группах пациентов на терапии димефосфоном и этидронатом натрия. Димефосфон оказывает стабилизирующее и мембранопротекторное действие на клеточном уровне, регулируя кальциевый обмен. Этидроновая кислота также участвует в обмене кальция и регулирует его гомеостаз, что возможно положительно повлияло на увеличение его содержания в твердых тканях зуба.

Эмаль и дентин зуба – ткань с низким уровнем метаболизма, в отличие от кости. Но было выявлено увеличение количества кальция в зубах после лечения во всех группах исследуемых. Нужно отметить увеличение содержания кальция в костной ткани и в группе на лечении плацебо, что может свидетельствовать о значительной роли санационных мероприятий при лечении хронического пародонтита. Удаление этиологического фактора в виде микробной бляшки, способствовало восстановлению нормального метаболизма в костной ткани и насыщению ее ионами кальция.

При анализе содержания стронция в твердых тканях зуба не выявлено статистически значимых различий в содержании данного элемента.

Таблица 29 – Результаты микроэлементного статуса костной ткани пациентов психиатрического стационара и пациентов контрольной группы, в зависимости от типа антирезорбтивной терапии

Параметры микроэлементного состава костной ткани		с интактным пародонтом	Пациенты с ХГП		
			плацебо	димефосфон	этидроновая кислота
Са (зубы)	до лечения	24943,12± 454,47	19254,45± 527,58	18592,23± 369,38	20169,21± 513,59
		P ₃₋₄ <0,05; остальные различия недостоверны.			
	после лечения	23941,66± 346,88	18935,43± 437,39	19022,88± 524,87	20909,51± 427,84
		P ₃₋₄ <0,05; остальные различия недостоверны.			
Са (кость)	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 различия недостоверны.			
	после лечения	21069,55± 258,16	15431,27± 315,69*	16644,74± 305,38*	17629,44± 364,92**
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ , P ₂₋₃ , P ₃₋₄ <0,001; остальные различия недостоверны.			
Sr (зубы)	до лечения	11,28± 2,45	25,84± 7,59	30,73± 2,83	29,15± 4,41
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,01; остальные различия недостоверны.			
	после лечения	12,33± 4,63	26,72± 5,81	29,99± 3,94	31,65± 3,33
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,001; остальные различия недостоверны.			
Sr (кость)	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 <0,01; остальные различия недостоверны.			
	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 , <0,01; остальные различия недостоверны.			
Zn (зубы)	до лечения	76,43± 4,37	47,61± 3,97	44,03± 3,63	43,45± 2,32
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,05; остальные различия недостоверны.			
	после лечения	75,28± 5,15	52,43± 4,71	43,22± 4,12	55,68± 3,42*
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,01; остальные различия недостоверны.			
Zn (кость)	до лечения	160,05± 11,28	141,53± 11,66	135,73± 13,56	131,49± 13,37
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,05; P ₂₋₄ <0,01; остальные различия недостоверны.			
	после лечения	157,73± 12,39	146,18± 14,61	142,38± 12,48	137,12± 14,57*
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,01; P ₂₋₄ <0,01; остальные различия недостоверны.			

Продолжение таблицы 29

Сu (зубы)	до лечения	0,544± 0,128	0,318± 0,114	0,295± 0,131	0,287± 0,095
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,01; остальные различия недостоверны.			
	после лечения	0,516± 0,118	0,322± 0,121	0,319± 0,144	0,388± 0,127*
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,05; остальные различия недостоверны.			
Сu (кость)	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 <0,05; остальные различия недостоверны.			
	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 <0,05; остальные различия недостоверны.			

Примечание – достоверность статистических различий между подгруппами исследования до и после лечения: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$. Остальные различия статистически недостоверны.

Возможно, 12 месяцев – срок недостаточный для выявления существенных изменений в микроэлементном составе зубов. В то же время, в костной ткани у пациентов на приеме этидроновой кислоты было выявлено снижение содержания стронция. Этидроновая кислота является препаратом, который активно препятствует резорбции костной ткани, обладает противовоспалительным эффектом и выводит из организма тяжелые металлы. Известно, что воспалительно-деструктивный процесс в костной ткани может быть причиной повышения содержания стронция у больных с ХГП. Прием пациентами плацебо и димефосфона не уменьшил содержание стронция в костной ткани.

Содержание цинка в твердых тканях зуба после проведенного лечения увеличилось только у пациентов на приеме этидроновой кислоты (см. таблицу 29). Отмечено положительное влияние приема этидроната не только на костную ткань, но и на эмаль и дентин зуба. Особенно эти изменения были выражены в костной ткани во всех группах пациентов после проведенного лечения, кроме больных на приеме плацебо, выявлено увеличение содержания цинка в челюстных костях. Известно, что цинк стимулирует активность остеобластов костной ткани, вследствие чего возрастает содержание костного изофермента щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови [21]. Цинк также тормозит

активность остеокластов, предотвращая тем самым резорбцию кости. Уровень цинка могут снижать продукты распада тканей, образующихся при деструкции, например, при выраженных экссудативных явлениях в пародонтальных карманах [150]. Поэтому, после лечения воспалительного процесса в пародонте, содержание цинка увеличилось, что может свидетельствовать об активации функции остеобластов и активном делении клеток костного ряда. Ведь цинк обеспечивает обратимость денатурации молекулы ДНК, образуя прочные связи с фосфатными группами, а также оказывает влияние на деление клеток путем воздействия на цитоскелет.

Достоверное увеличение содержания меди в твердых тканях зуба было выявлено только у пациентов на приеме этидроновой кислоты (см. таблицу 29). В остальных группах повышения его концентрации в тканях было недостоверным. В костной ткани увеличение содержания меди было выявлено во всех группах, кроме принимающих плацебо. Этидроновая кислота и димефосфон оказали положительный эффект, показав равнозначную эффективность. Повышение концентрации меди и цинка в костной ткани помогает создать условия для синтеза и роста «нормального» коллагена костной ткани, т.к. в условиях дефицита данных элементов коллаген достаточно быстро подвергается резорбции, поддерживая воспалительный процесс и усугубляя степень потери пародонтального прикрепления [250].

Определение микроэлементного статуса – это один из перспективных методов оценки метаболизма костной ткани, который не только позволяет оценить эффективность лечения, но и понять, какая проблема заложена индивидуально у каждого пациента. У больных с ХГП часто обнаруживается дефицит элементов, важных для нормального метаболизма костной ткани, поэтому выявление данных нарушений может помочь в лечении и поддержании его стабильного результата.

Дополнительный прием антирезорбтивных препаратов (димефосфона и этидроновой кислоты) показал положительный эффект в комплексном лечении пародонтита, появлении стабильной ремиссии в течение воспалительного

процесса, восстановления микроэлементного гомеостаза в костной ткани и снижении неблагоприятного воздействия психотропных препаратов на костную ткань. В условиях высокой нагрузки на эндокринную и нервную систему, которые оказывает прием нейролептиков и антидепрессантов, у организма нет компенсаторных возможностей обеспечить нормальную регуляцию метаболизма в костной ткани. Поэтому коррекция данных нарушений, является жизненно необходимой для пациентов психиатрического профиля.

3.2.2.4 Результаты гистоморфометрии и плотности костной ткани у пациентов с ХГП и в группе сравнения

При анализе результатов гистологического исследования образцов костной ткани у пациентов психиатрического стационара и больных с ХГП были выявлены достоверные улучшения ее микроархитектоники (таблица 30). Площадь межтрабекулярного пространства достоверно уменьшилась на 30% у пациентов на приеме этидроновой кислоты, по сравнению с показателями до лечения. У пациентов, принимавших плацебо и димефосфон, уменьшение площади межтрабекулярного пространства было недостоверным. Уменьшение площади межтрабекулярного пространства свидетельствует об увеличении объема костной ткани, которое, скорее всего, произошло за счет увеличения среднего диаметра трабекулы губчатого вещества и заполнения губчатой кости хрящевой тканью.

У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, принимавших этидроновую кислоту, наблюдалось увеличение среднего диаметра трабекулы костной ткани на 17,5%, по сравнению с показателями до лечения. У пациентов, принимавших плацебо и димефосфон изменение параметра было недостоверным. Бисфосфонат оказывал более выраженное воздействие на процессы ремоделирования костной ткани, увеличивая в объеме ее структурные элементы. Выявленные изменения могут быть связаны с подавлением функции остеокластов и стимуляции клеток остеобластной линии.

Таблица 30 – Результаты гистоморфометрии и оценки плотности костной ткани пациентов психиатрического стационара и пациентов контрольной группы, в зависимости от типа антирезорбтивной терапии

Параметры гистоморфометрии костной ткани		с интактным пародонтом	Пациенты с ХГП		
			плацебо	димефосфон	этидроновая кислота
		1	2	3	4
Площадь межтрабекулярного пространства (%)	до лечения	19,13± 1,22	26,31± 2,64	30,61± 1,74	28,82± 1,49
		Различия недостоверны.			
	после лечения	20,18± 1,61	24,49± 2,18	27,25± 1,22	20,16± 1,53*
		Различия недостоверны.			
Средний диаметр трабекул (мкм)	до лечения	172,39± 19,59	149,88± 16,25	136,18± 14,09	140,45± 15,37
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,01; остальные различия недостоверны.			
	после лечения	170,18± 14,72	148,12± 22,69	149,21± 13,85*	164,99± 14,38*
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,05; остальные различия недостоверны.			
Количество остеокластов на 1 мм ³ кости	до лечения	0,21± 0,082	0,35± 0,093	0,43± 0,072	0,39± 0,091
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,01; остальные различия недостоверны.			
	после лечения	0,23± 0,091	0,30± 0,077	0,32± 0,081*	0,24± 0,078*
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,05; остальные различия недостоверны.			
Костная плотность г/см ³	до лечения	2,061± 0,149	1,505± 0,133	1,416± 0,152	1,335± 0,167
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,05; остальные различия недостоверны.			
	после лечения	2,036± 0,137	1,543± 0,129	1,523± 0,146*	1,722± 0,154**
		P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₁₋₄ <0,05; остальные различия недостоверны.			

Примечание – достоверность статистических различий между подгруппами исследования до и после лечения: * - p < 0,05; ** - p < 0,001. Остальные различия статистически недостоверны

Снижение удельного числа остеокластов выявили у всех пациентов, принимающих антирезорбтивные препараты (рисунки 21, 22, 23). У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, принимающих димефосфон, наблюдалось снижение числа остеокластов в 1,3 раза; у пациентов, принимающих

этидроновую кислоту, число остеокластов в 1мм^3 снизилось в 1,6 раз, по сравнению с показателями до лечения.

В работах Бурнашевой З.А. обсуждена гипотеза о способности димефосфона повышать секрецию остеокальцина, который усиливает пролиферацию клеток, синтез органического матрикса кости и стимулирует остеобластную активность, а также подавляет активность остеокластов [14].

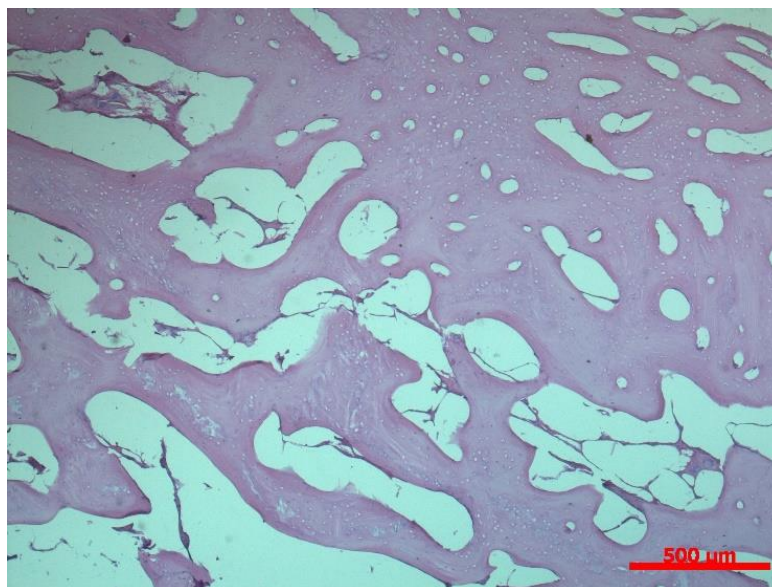


Рисунок 21 – Гистологический срез костной ткани альвеолярного отростка пациентки с интактным пародонтом ($\times 200$)

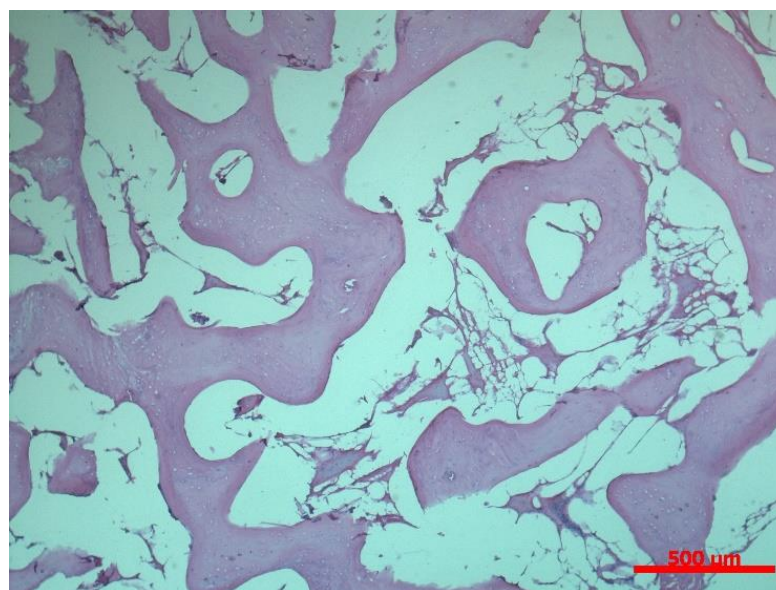


Рисунок 22 – Гистологический срез костной ткани альвеолярного отростка пациентки с ХГП до лечения этидронатом натрия. ($\times 200$)

Уменьшение активности остеокластов и утолщение костных трабекул привело к уменьшению площади межтрабекулярного пространства, а значит, и к увеличению костной плотности. У пациентов на приеме этидроновой кислоты произошло увеличение костной плотности – на 29%, у пациентов с ХГП на терапии плацебо и димефосфоном увеличение было недостоверным. Разработанный способ определения костной плотности показал высокую сопоставимость с другими гистоморфометрическими параметрами. Так, костная плотность обратно коррелировала с площадью межтрабекулярного пространства ($r=-0,709$; $p<0,01$) и со средним диаметром трабекулы ($r=0,748$; $p<0,01$). Таким образом, можно сделать вывод, что костная плотность увеличивается за счет роста новой костной ткани, утолщения трабекул губчатой кости, за счет чего уменьшается площадь межтрабекулярного пространства.

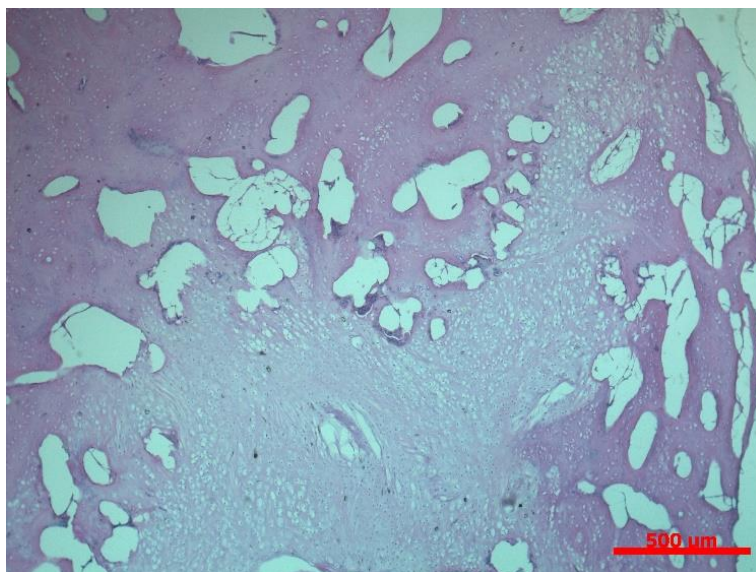


Рисунок 23 – Гистологический срез костной ткани альвеолярного отростка пациентки с ХГП после лечения этидронатом натрия. ($\times 200$)

Гистоморфометрия костной ткани является наиболее продуктивным методом оценки костной ткани, позволяющим наглядно увидеть масштаб изменений в тканях. Но для оценки эффективности проведенного лечения метод не подходит, т.к. связан с повторным травматичным вмешательством в тело пациента, требует особых критериев для отбора материала и его правильного

анализа. Тем не менее, нам удалось наглядно подтвердить положительный результат комплексного лечения тканей пародонта, который демонстрирует необходимость одновременного воздействия на различные звенья патогенеза хронического пародонтита. Димефосфон снижал количество остеокластов, но не увеличивал площадь межтрабекулярного пространства, средний диаметр трабекулы и костную плотность. Но, была отмечена его эффективность, по сравнению с плацебо и возможность использования у пациентов с ХГП, которым противопоказано применение этидроновой кислоты.

3.2.2.5 Результаты рентгенологической и ультразвуковой оценки плотности костной ткани у пациентов с ХГП и в группе сравнения

Анализ результатов ультразвукового и рентгенологического обследования пациентов после проведенного лечения, выявил положительную динамику во всех исследуемых группах (таблица 31). Ультразвуковая денситометрия костной ткани лучевой кости выявила повышение костной плотности только у пациентов, принимавших этидроновую кислоту – Т-показатель увеличился на 15%, по сравнению с результатами обследованных до лечения. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, принимавших плацебо и димефосфон, Т-показатель после лечения достоверно не изменился. Только этидроновая кислота, которая относится к бисфосфонатам, имеет подтвержденный клиническими исследованиями результат лечения пациентов с системным остеопорозом, что наблюдалось и в нашем исследовании.

Показатели Z-параметра увеличились только у пациентов с ХГП на приеме этидроновой кислоты (на 0,82 SD), что свидетельствует о хорошем эффекте антирезорбентной терапии. У пациентов, принимавших плацебо и димефосфон Z-показатель после лечения достоверно не изменился.

Денситометрия межкорневой перегородки в области 47 зуба выявила повышение оптической плотности ткани челюстных костей у пациентов, принимавших димефосфон и этидроновую кислоту, после проведенного лечения (таблица 31). У пациентов на терапии димефосфона данный показатель

увеличился на 8,7% ($p>0,05$), у принимавших этидроновую кислоту – на 11,4% ($p<0,05$).

Таблица 31 – Результаты рентгенологической и ультразвуковой оценки плотности костной ткани пациентов с ХГП и контрольной группы, в зависимости от типа антирезорбтивной терапии

Параметры оценки костной плотности		с интактным пародонтом	Пациенты с ХГП		
			плацебо	димефосфон	этидроновая кислота
		1	2	3	4
Т-показатель (SD)	до лечения	-0,35± 0,11	-1,14± 0,26	-1,24± 0,38	-1,26± 0,31
		$P_{1-2}, P_{1-3}, P_{1-4}<0,05$; остальные различия недостоверны.			
	после лечения	-0,37± 0,14	-1,18± 0,29	-1,13± 0,24	-1,07± 0,15*
		$P_{1-2}, P_{1-3}, P_{1-4}<0,01$; остальные различия недостоверны.			
Z-показатель (SD)	до лечения	-0,29± 0,08	-0,65± 0,05	-0,98± 0,06	-1,55± 0,24
		$P_{1-2} <0,05$; $P_{1-3}, P_{1-4}<0,01$; остальные различия недостоверны.			
	после лечения	-0,32± 0,07	-0,62± 0,09	-1,05± 0,08	-0,73± 0,13*
		$P_{1-2}, P_{1-3}, P_{1-4}<0,05$; остальные различия недостоверны.			
Денситометрия (dri) в области 47 зуба	до лечения	2324,8± 117,6	2037,2± 122,9	2008,4± 134,5	2035,5± 120,8
		$P_{1-3}, P_{1-4}<0,01$; остальные различия недостоверны.			
	после лечения	2330,4± 128,7	2103,1± 139,9	2292,5± 120,3*	2466,8± 141,5*
		$P_{1-3}, P_{1-4}<0,05$; остальные различия недостоверны.			

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

Ультразвуковая денситометрия является одним из методов, позволяющих оценить состояние костной ткани скелета. Если остальные методы (гистоморфометрический, микроэлементный) локализовались на челюстных костях, то ультразвуковая денситометрия помогала оценивать и выявлять системный остеопороз и остеопению. В связи с этим, антирезорбтивное действие

этидроновой кислоты подтверждает его основной фармакологический эффект, являясь бисфосфонатом 1-го поколения, препарат не только стабилизировал воспалительный процесс в челюстных костях, но и улучшил костную плотность скелета.

3.3. Результаты экспериментального исследования

3.3.1 Изменение веса у крыс в эксперименте

При анализе результатов исследования был выявлен в контрольной группе подопытных животных постепенный набор веса с $248,1 \pm 38,7$ мг до максимального среднего значения $303,6 \pm 29,3$ мг ($p < 0,05$). К 50 дню набор веса у животных замедлился и начал постепенно уменьшаться – до $287,2 \pm 58,12$ мг, а затем вновь расти, достигнув максимума $318,7 \pm 44,5$ мг [35].

Во всех группах подопытных крыс, на введении галоперидола, к 25-28 дню эксперимента произошло снижение массы тела (рисунок 24). Животные мало двигались, количество потребляемой пищи и жидкости снизилось. На 30 сутки у 25% крыс появилось помутнение роговицы глаз, некоторые животные ослепли (были дезориентированы, не реагировали на препятствия и движения).

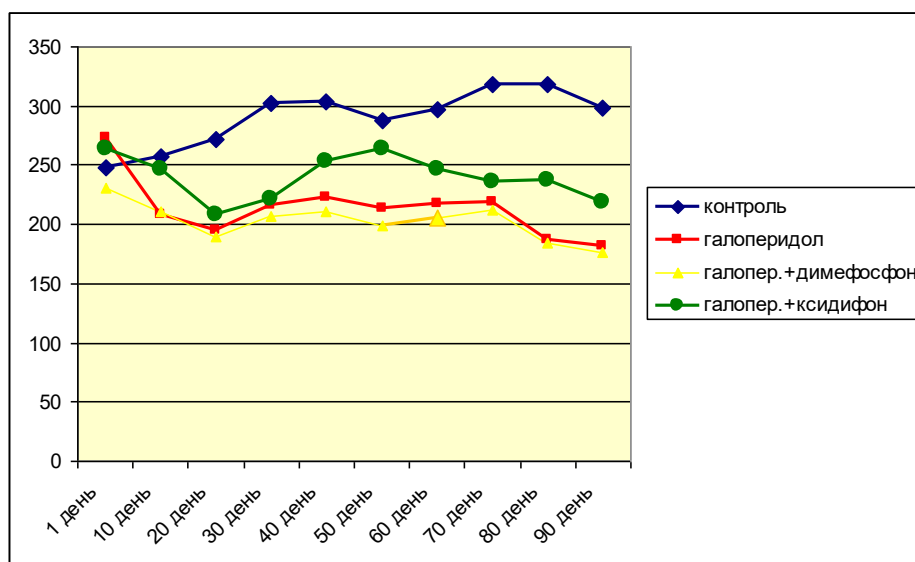


Рисунок 24 – Показатели веса крыс (в мг) в экспериментальных и контрольной группах

К 25-ому дню эксперимента в этой группе произошло достоверное снижение веса на 28,8%, по сравнению с начальной массой ($p < 0,05$). После этого подопытные животные начали набирать вес, достигнув к 72 суткам $223,1 \pm 27,8$ мг, недобрав до начальной массы 18,2%. Высокая доза галоперидола вызвала развитие у крыс экстрапирамидных симптомов (подергиваний конечностей, застывания на месте, высовывание языка), заторможенности, сонливости. На дозе в 5 мг произошла постепенная адаптация, появился аппетит и началось накопление жировой ткани. К 80 дню эксперимента вновь произошло снижение веса на 33,6% (рисунок 24).

Та же закономерность определялась в 3-ей группе подопытных крыс, которым вводили галоперидол с димефосфоном, но здесь потери веса были не так значительны, как во 2-ой группе. К 25 дню эксперимента крысы потеряли в весе 17,5%, затем увеличили массу тела, не достигнув первоначального веса на 8,6%. К концу эксперимента в этой группе крыс потеря веса составила 23,5%, меньше, чем в группе, которой вводили галоперидол. У крыс этой опытной группы был минимальный вес в начале эксперимента и потеря массы также оказалась небольшой, хотя не исключается и нейротропный, вазотропный эффект димефосфона в сочетании с антигипоксическими свойствами [30].

В 4-ой группе у крыс на введении галоперидола и этидроновой кислоты, также к 25-26 суткам произошло снижение веса на 21,7%, по отношению к весу на начало эксперимента. В этой группе крыс отмечался наибольший последующий набор веса, который к 55 дню практически достиг первоначального. Затем, как и в 2,3 группах произошло плавное снижение массы тела. К концу эксперимента вес животных был на 17,1% меньше, чем на начало эксперимента. Таким образом, у животных на введении этидроновой кислоты потеря массы была самой минимальной среди остальных подопытных групп.

Скачки веса у подопытных крыс, в основном, были обусловлены изменением дозы галоперидола – при дозе 15-10 мг в сутки проявлялся выраженный седативный эффект, крысы большую часть суток спали, мало ели. С 20 суток дозу снизили до 5 мг в сутки и после этого у животных начался

стабильный набор веса, что может быть связано с развитием метаболического синдрома. Потеря веса к концу эксперимента может быть обусловлена постепенным истощением нервно-рефлекторного аппарата крыс, гипотоническим эффектом галоперидола и дестабилизацией работы сердечной мышцы.

Также не было выявлено статистически значимых различий в изменении массы тела у подопытных крыс в зависимости от пола.

3.3.2. Результаты биохимического исследования маркеров метаболизма костной ткани у крыс в эксперименте

В ходе эксперимента был выявлен положительный эффект димефосфона и этидроновой кислоты на маркеры костного обмена у крыс породы Vistar. Уровень оксипролина в моче, значения щелочной фосфатазы в группах подопытных животных, которым вводили димефосфон и этидроновую кислоту, был достоверно ниже, чем в группе, принимавшей только галоперидол (таблица 32).

Общий кальций в сыворотке крови после эксперимента достоверно снизился у животных, принимавших галоперидол с этидронатом натрия на 26,7%, по сравнению с контрольной группой. Содержание общего кальция в сыворотке крови – это показатель, который зависит от функционирования свертывающей системы крови, экскреции кальция с мочой, и многих других процессов в организме [136]. Но, недостоверное снижение данного показателя в других группах крыс, может свидетельствовать об усилении вымывания кальция из костной ткани, что подтверждают результаты других маркеров метаболизма костной ткани. Если сравнивать значения общего кальция до и после эксперимента, то в 3-ей группе крыс (которым вводили галоперидол с димефосфоном) и 4-ой (которым вводили галоперидол с этидроновой кислотой) показатели после эксперимента достоверно не изменились. Не было выявлено значимых различий между 3-ей, 4-ой и контрольной группой животных, что свидетельствует о компенсаторной роли димефосфона и этидроновой кислоты.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) – фермент, уровень которого повышается при формировании новой костной ткани, не изменился во всех группах животных,

которым вводили галоперидол с антирезорбентными препаратами, после эксперимента.

Таблица 32 – Биохимические показатели костного метаболизма у 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, ммол/л	До экспери- мента	3,025±0,41	2,931±0,27	3,027±0,416	2,994±0,225
	После экспери- мента	2,883±0,157	1,301±0,584 ■	2,554±0,198	2,913±0,098
Щелочная фосфатаза Ед/л	До экспери- мента	337,12±41,25	331,36±43,12	312,54±52,19	332,26±46,18
	После экспери- мента	341,21±54,92	208,35±77,12 **■	350,61±28,16	363,58±69,29
Оксипро- лин, моль/л	До экспери- мента	1,44±0,07	1,62±0,06	1,58±0,07	1,48±0,12
	После экспери- мента	1,35±0,21	2,24±0,29*■	1,42±0,09	1,32±0,09

Примечание – * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$; - статистическая достоверность различий между группами экспериментальных животных и 2-ой группой крыс, которой вводили галоперидол. ■ - $p < 0,05$, статистическая достоверность различий между группами животных до и после эксперимента. Остальные различия статистически недостоверны

Но достоверно низкое значение ЩФ было в группе, которой вводили только галоперидол, уровень которой снизился в 1,6 раз после эксперимента (см. таблицу 32). Такое значительное снижение уровня щелочной фосфатазы может свидетельствовать об угнетении новообразования костной ткани и превалировании процессов ее резорбции у подопытных крыс на фоне приема галоперидола. У животных, в состав терапии которых входили димефосфон и

этидроновая кислота, уровень щелочной фосфатазы был недостоверным по сравнению с животными контрольной группы. Можно предположить о хорошем антирезорбтивном эффекте как этидроновой кислоты, так и димефосфона, которые продемонстрировали одинаковую эффективность.

Оксипролин – это маркер резорбции костной ткани, продукт распада коллагена I типа, который широко в ней представлен. Его увеличение также свидетельствует об интенсивном процессе костной деструкции. Данный показатель был увеличен на 38,3% у животных, которым вводили галоперидол, по сравнению с показателями до эксперимента, и увеличен на 28%, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). У животных, принимавших антирезорбенты, значение оксипролина не отличалось от показателей до начала эксперимента и от значения показателя в контрольной группе. Этидроновая кислота и димефосфон продемонстрировали высокий компенсаторный эффект, тормозя распад коллагена костной матрицы и снижая побочный эффект галоперидола.

Таким образом, в группах крыс, на введении этидроновой кислоты и димефосфона совместно с галоперидолом, выявлено сохранение показателей (общего кальция, щелочной фосфатазы и оксипролина в моче) на исходном уровне, по сравнению с группой крыс на монотерапии нейролептика. Данные результаты свидетельствуют об одинаковом компенсаторном эффекте препаратов при совместном приеме с галоперидолом.

3.3.3. Результаты микроэлементного статуса костной ткани у крыс в эксперименте

Проведенный микроэлементный анализ образцов зубов и костной ткани тел позвонков у подопытных животных выявил значительное снижение содержания макро- и микроэлементов у крыс, на введении галоперидола.

Так минимальные показатели содержания кальция в костях у крыс были в группе, которой вводили галоперидол, в 1,5 раза меньше, чем в контрольной. У крыс, которым вводили димефосфон, содержание кальция в костях было снижено

в 1,3 раза, по сравнению с контролем. Димефосфон не смог компенсировать убыль кальция из костной ткани, показатели во 2-ой и 3-ей группе достоверно не отличались друг от друга (таблица 33).

Таблица 33 – Показатели микроэлементного статуса у подопытных животных после эксперимента ($M \pm m$)

Параметры микроэлементного состава костной ткани		1. Контрольная группа	2. На введении галоперидола	3. На введении галоперидола + димефосфона	4. На введении галоперидола + этидроновой кислоты
		1	2	3	4
Ca	зубы	8622,28± 377,69	6112,47± 301,71	6472,58± 191,49	7952,44± 233,13
		$P_{1-2}, P_{1-3} < 0,001; P_{3-4}, P_{2-4}, P_{3-4} < 0,05$; остальные различия недостоверны.			
	кость	7538,21± 292,45	5083,42± 257,36	5712,54± 231,55	6561,15± 217,08
		$P_{1-2}, P_{1-3} < 0,001; P_{2-4}, P_{3-4} < 0,05$; остальные различия недостоверны.			
Sr	зубы	8,07±1,42	9,36±5,26	8,22±3,18	8,04±3,62
		$P_{1-2} < 0,001; P_{2-3}, P_{2-4} < 0,05$; остальные различия недостоверны.			
	кость	6,48±0,58	8,25±0,92	7,09±0,83	6,33±0,52
		$P_{1-2} < 0,01; P_{2-3}, P_{2-4} < 0,05$; остальные различия недостоверны.			
Zn	зубы	47,22± 8,83	30,79± 11,28	41,26± 12,58	46,21± 13,67
		$P_{1-2} < 0,001; P_{2-3}, P_{2-4} < 0,05$; остальные различия недостоверны.			
	кость	59,62± 5,38	38,18± 3,63	50,41± 4,92	60,59± 2,61
		$P_{1-2} < 0,01; P_{2-3}, P_{2-4} < 0,05$; остальные различия недостоверны.			
Cu	зубы	0,323± 0,094	0,109± 0,083	0,291± 0,075	0,294± 0,098
		$P_{1-2} < 0,001; P_{2-3}, P_{2-4} < 0,05$; остальные различия недостоверны.			
	кость	21,12± 3,82	10,74± 3,15	15,88± 1,38	20,94± 1,53
		$P_{1-2} < 0,01; P_{2-4} < 0,05$; остальные различия недостоверны.			

У крыс, на введении этидроновой кислоты, содержание кальция в костях также было снижено, по сравнению с контролем в 1,1 раза, но достоверно выше, чем во 2-ой и 3-ей группе крыс. Этидроновая кислота смогла остановить процесс

резорбции костной ткани и убыль кальция. Та же картина наблюдалась и в содержании кальция в зубах животных. Хотя эмаль и дентин зуба относятся к тканям с низким метаболизмом, но было обнаружено значительное снижения содержания кальция в зубах крыс на фоне введения только галоперидола. При введении димефосфона убыль кальция в зубах уменьшилась, но сохранялась очень низкой. Введение же в лечение этидроновой кислоты позволило уменьшить эффект галоперидола на костную ткань. У крыс 4-ой группы, которой вводили галоперидол с этидроновой кислотой, содержание кальция в зубах достоверно не отличалось от показателей контрольной группы (см. таблицу 33).

Содержание стронция в костной ткани у крыс, которым вводили галоперидол, было увеличено в 1,3 раза, по сравнению с контрольной группой (см. таблицу 33). 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.

Та же картина наблюдалась при анализе содержания стронция в зубах подопытных животных – минимальные значения содержания стронция в костях было выявлено у крыс на введении галоперидола с димефосфоном и этидроновой кислотой. Содержание стронция в зубах у животных 2-ой группы, которой вводили галоперидол, было в 1,2 раза выше, чем в контрольной группе (см. таблицу 33). Накопление стронция в костях и зубах животных можно объяснить конкурентным замещением ионов кальция на ионы стронция в кристалле гидроксиапатита. Возможно, под действием остеопоретического эффекта галоперидола, произошло вытеснение кальция из костных структур. Если у пациентов психиатрического стационара это возможно объяснить выраженным воспалительным процессом в пародонте, то у подопытных животных только побочным эффектом галоперидола. Возможно, димефосфон, обладая стабилизирующим эффектом на мембрану клетки, нормализует содержание кальция и препятствует замещению иона стронция на кальций в кристалле гидроксиапатита зубов и костей.

При анализе полученных показателей обнаружено уменьшение содержания цинка в костях в группе крыс, которым вводили галоперидол. В группах подопытных животных, которым вводили димефосфон и этидроновую кислоту, показатели содержания цинка в костях достоверно не отличались от показателей контрольной группы. Цинк является активатором функции остеобластов, поэтому низкое его содержание может свидетельствовать о преобладании процесса резорбции в костях крыс. Анализ содержания цинка в зубах крыс показал аналогичную картину. В зубных тканях животных, которым вводили галоперидол, содержание цинка было в 1,5 раза меньше, чем в контрольной группе. Содержание цинка в зубах крыс, которым вводили галоперидол с димефосфоном и этидроновой кислотой, не отличалось от показателей контрольной группы подопытных животных. Возможно, подавляя резорбцию костной ткани, этидроновая кислота стабилизировал содержание цинка, тормозящего в свою очередь активацию остеокластов как в костной ткани, так и в зубах крыс.

В зубах и костях у крыс в группе, которой вводили галоперидол, был выявлен дефицит меди (см. таблицу 33). Содержание меди в костной ткани у крыс, которым вводили галоперидол, было в 2 раза меньше, чем в контрольной группе. У крыс на приеме галоперидола с димефосфоном показатели содержания меди в костях и зубах статистически достоверно не отличались от показателей контрольной группы. Димефосфон помог скомпенсировать деструктивный эффект галоперидола на костную ткань. Дефицит меди приводил к синтезу дефектного коллагена, который быстро деградировал в условиях отсутствия интеграции в регуляции гормональной и эндокринной системы под действием нейролептика. Этидроновая кислота показала положительный эффект, не только скомпенсировав побочные эффекты галоперидола, но и сохранив равновесие в содержании микроэлементов в костной ткани. У крыс 4-ой группы, которой вводили галоперидол с этидроновой кислотой, содержание меди в костях статистически достоверно не отличалось от показателей контрольной группы.

Таким образом, в группе крыс на введении галоперидола выявлялся выраженный побочный эффект нейролептика в виде значительного снижения содержания в костях и зубах кальция, меди, цинка и повышение содержания стронция. Димефосфон у большинства подопытных животных статистически достоверно сохранил содержание микроэлементов, но не компенсировал дефицит кальция в зубах и костях. Только в группе крыс, которым вводили галоперидол с этидроновой кислотой, наблюдалось достоверное увеличение содержания макро- и микроэлементов и снижение показателей стронция, несмотря на совместное введение с галоперидолом.

3.3.4. Результаты гистоморфометрии и оценки плотности костной ткани у крыс в эксперименте

В процессе эксперимента в костной ткани подопытных крыс было выявлено выраженное остеопоретическое действие галоперидола (таблица 34).

Таблица 34 – 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)
Контрольная группа	$19,28 \pm 1,34$	$58,26 \pm 3,53$	$77,91 \pm 3,28$
Крысы на введении галоперидола	$38,62 \pm 1,76^{**}$	$26,92 \pm 4,55^{**}$	$38,73 \pm 2,08^{**}$
Крысы на введении галоперидола и димефосфона	$30,52 \pm 2,05^*$	$46,21 \pm 3,65$	$54,96 \pm 3,22^*$
Крысы на введении галоперидола и этидроновой кислоты	$23,54 \pm 1,77$	$52,36 \pm 4,16$	$68,39 \pm 4,52$

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

У экспериментальных животных, которым вводили галоперидол, выявлено уменьшение толщины кортикального слоя в два раза по сравнению с животными контрольной группы ($p < 0,01$). Кортикальная пластинка костной ткани является довольно стабильной морфологической структурой с относительно невысокой скоростью обменных процессов, поэтому столь быстрое снижение толщины кортикального слоя свидетельствует о выраженном антирезорбтивном действии галоперидола (рисунок 25, 26).

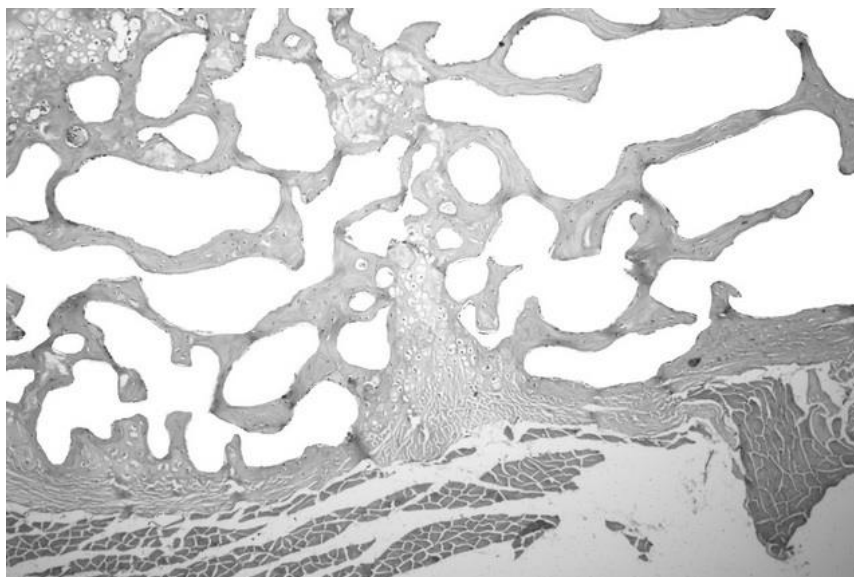


Рисунок 25 – Гистологический срез костной ткани подопытного животного контрольной группы ($\times 200$)

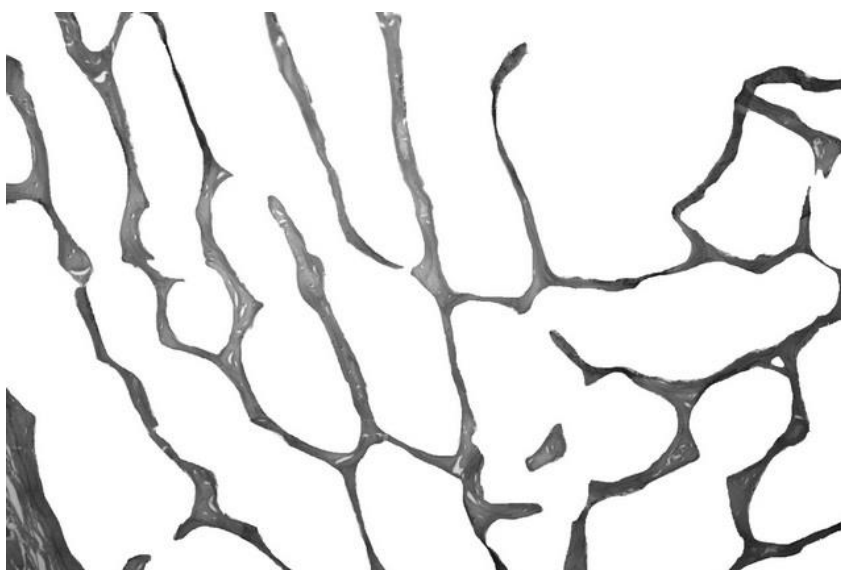


Рисунок 26 – Гистологический срез костной ткани подопытного животного 2-й группы, которой вводили галоперидол ($\times 200$)

У крыс, которым вводили галоперидол с димефосфоном, выявлено уменьшение толщины кортикальной пластинки в 2 раза, по сравнению с контрольной группой. За 90 дней эксперимента, димефосфон не смог компенсировать остеопоретический эффект галоперидола на костную ткань подопытных животных (рисунок 27). Толщина кортикальной пластинки у крыс, которым вводили галоперидол с этидронатом натрия, достоверно не отличалась от показателей контрольной группы, что свидетельствует о выраженном компенсаторном действии бисфосфоната при совместном приеме с психотропным препаратом (рисунок 28).

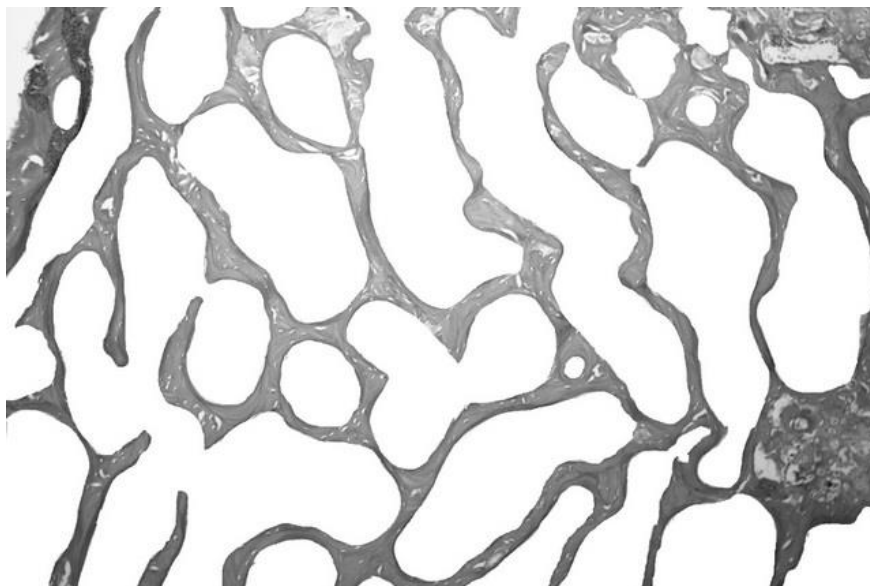


Рисунок 27 – Гистологический срез костной ткани подопытного животного 3-й группы, которой вводили галоперидол и димефосфон ($\times 200$)

Средняя толщина трабекулы губчатого вещества костной ткани у животных, которым вводили галоперидол, была снижена в 2,2 раза, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Губчатая кость обладает более высокой скоростью репаративного процесса, но значительное снижение толщины трабекулы за 90 дней эксперимента свидетельствует о выраженном резорбтивном влиянии галоперидола. Введение димефосфона с галоперидолом замедляло процесс резорбции костной ткани. У животных, которым его вводили, средний диаметр

трабекул не изменился, показатель не отличался от значений контрольной группы.

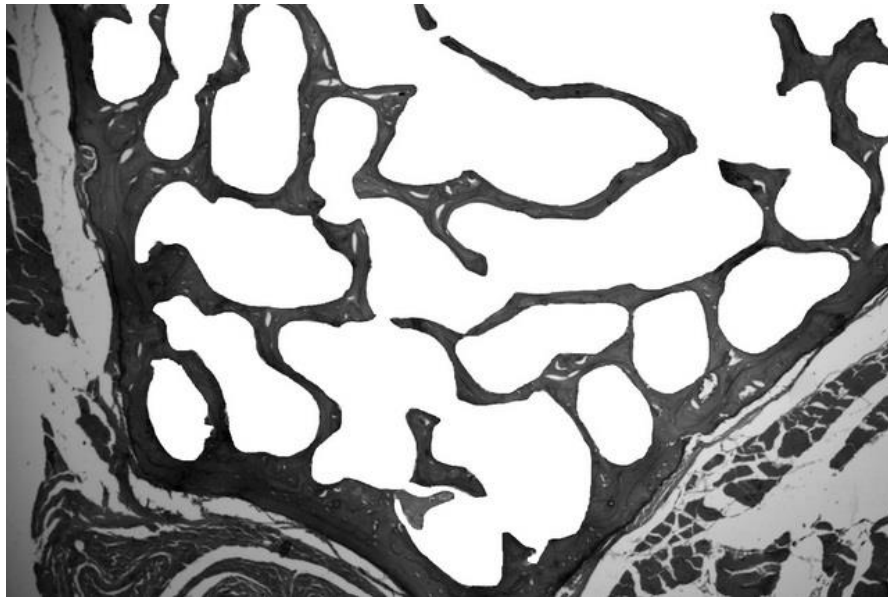


Рисунок 28 – Гистологический срез костной ткани подопытного животного 4-й группы, которой вводили галоперидол и этидроновую кислоту ($\times 200$)

Средний диаметр трабекулы в группе крыс, которым вводили галоперидол с этидроновой кислотой, не отличался достоверно от показателей контрольной группы, что свидетельствует о выраженном антирезорбтивном действии этидроновой кислоты.

Соответственно, площадь межтрабекулярного пространства у крыс, принимавших галоперидол, была значительно больше, по сравнению с животными контрольной группы в 2 раза ($p < 0,01$). У крыс, которым вводили галоперидол с димефосфоном, площадь межтрабекулярного пространства увеличилась в 1,6 раза, по сравнению с контрольной группой, димефосфон не смог полностью восстановить структуру костной ткани. У крыс, которым вводили галоперидол с этидроновой кислотой, площадь межтрабекулярного пространства не отличалась от значения контрольной группы.

Все выявленные признаки (уменьшение толщины кортикального слоя, толщины трабекул, увеличение межтрабекулярного пространства) свидетельствуют о выраженном остеопорозе у крыс на фоне введения

галоперидола. У животных, которым вводили совместно с галоперидолом димефосфон, отмечалось замедление резорбтивных процессов, средний диаметр трабекулы губчатого вещества кости не отличался от показателей контрольной группы (см. рисунок 27).

У крыс, которым вводили этидроновую кислоту, площадь межтрабекулярного пространства, средний диаметр трабекулы и толщина кортикальной пластинки статистически не отличались от показателей контрольной группы (см. рисунок 28).

Таким образом, в группе экспериментальных животных, которым вводили галоперидол, выявлены объективные изменения в строении костной ткани, характерные для остеопороза. Были выявлены истончение кортикальной пластинки и трабекул губчатого вещества, увеличение площади межтрабекулярного пространства. Представленная картина соответствует выраженному остеопорозу, который выявлен у животных, которым вводили в ходе эксперимента галоперидол. Этидроновая кислота при совместном применении с галоперидолом смогла компенсировать негативное воздействие нейролептика на костную ткань. Димефосфон при одновременном приеме с галоперидолом показал положительную тенденцию, сохранив толщину трабекул губчатой кости.

3.3.5. Рентгенологическая оценка костной ткани у крыс в эксперименте

На рентгенограммах тел позвонков подопытных животных, которым вводили только галоперидол, были выявлены существенные изменения. У 30% крыс определялись патологические переломы тел позвонков, преимущественно в грудном и поясничном отделах (рисунки 29, 30). В отличие от людей, ось нагрузки у животных на тела позвонков направлена не вдоль позвоночника, по причине горизонтального положения тела. В связи с этим имела тенденция к смещению тел позвонков, их деформации, в отличие от компрессионных переломов у людей. Определялось истончение кортикальной пластинки, очаги

остеопороза. Трабекулы тел позвонков имели размытые контуры с очагами просветления, что свидетельствовало о выраженном остеопорозе костной ткани. На фоне обедненного трабекулярного рисунка чётко контурировалась кортикальная пластинка («феномен рамки»).



Рисунок 29 – Патологический перелом тела позвонка грудного отдела позвоночника у крыс, которым вводили галоперидол, в боковой проекции



Рисунок 30 – Патологический перелом тела позвонков поясничного отдела позвоночника у животных, которым вводили галоперидол, в прямой проекции

Вдавления, изгиба тел позвонков, характерного для позвонков у человека при остеопорозе, не наблюдалось. Это тоже может быть связано с другим вектором нагрузки у подопытных животных. В третьей и четвертой группе подопытных крыс выраженных изменений костной ткани не выявлено. В группе, которой вводили галоперидол с димефосфоном (3-ей) на рентгенограммах позвоночника определялась некоторая порозность костной ткани, истончение трабекулярного рисунка (рисунок 31).

Однако зон остеопороза, выявленных во 2-й группе, не наблюдалось. Также не было выявлено патологических переломов, деформации тел позвонков. Данные рентгенологической картины могут свидетельствовать о положительном эффекте димефосфона на костную ткань крыс.

В четвертой группе животных, которым вводили галоперидол с этидроновой кислотой, не было выявлено на рентгенограммах позвонков каких-либо патологических изменений или отличий от контрольной группы.



Рисунок 31 – Очаги остеопороза, истончение кортикальной пластинки тел позвонков грудного отдела позвоночника у животных, которым вводили галоперидол и димефосфон, в боковой проекции

Трабекулярный рисунок четко контурировался, деформаций кортикальной пластинки и переломов обнаружено не было. Это может свидетельствовать о выраженном антирезорбтивном эффекте этидроновой кислоты. Рентгенологически остеопению можно определить при потере костной массы около 30%. Поэтому можно говорить о наличии остеопороза у крыс второй группы. Патологические переломы у каждой третьей особи, подтверждают нашу гипотезу.

Столь быстрое развитие резорбции костной ткани может свидетельствовать о выраженном остеопоретическом эффекте галоперидола. Кроме того, отсутствие патологических переломов у крыс 3-ей и 4-ой групп свидетельствует о хорошем антирезорбтивном эффекте димефосфона и этидроновой кислоты. Если сравнивать два препарата, то более выраженный эффект продемонстрировал этидроновая кислота, т.к. в группе животных, которым вводили галоперидол с димефосфоном, на рентгенограммах крыс наблюдались зоны просветления и истончение кортикальной пластинки.

Причинами возникновения патологического влияния галоперидола на костную ткань, может являться повышение уровня пролактина, который снижает чувствительность к инсулину или опосредованно снижая уровень андрогенов и эстрогенов [94]. Эти же половые гормоны участвуют в костном обмене, рецепторы к эстрогену обнаружены на поверхности всех основных типах костных клеток — остеокластах, остеобластах и остеоцитах. Эстрогены предотвращают резорбцию костной ткани путем подавления активности остеокластов и их действие связано с подавлением продукции ими местных костнорезорбирующих факторов, как интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли и ряд других [58]. Андрогены также играют важную роль в костном обмене как у мужчин, так и у женщин. Известно, что гипогонадизм у мужчин ведет к развитию остеопении. Прямой эффект воздействия обусловлен наличием рецепторов к андрогену на поверхности предшественников остеобластов [94]. Снижение уровня половых гормонов может приводить к повышению концентрации ЛПВП, нарушению жирового обмена. В нашем эксперименте данные изменения наблюдались как у

особей мужского пола, так и женского. Поэтому неясно, был ли задействован и этот механизм в развитии побочных эффектов галоперидола.

Высказывалось предположение о вовлечении в патогенез нарушений костного и жирового обмена лептина – пептидного гормона, регулирующего энергетический обмен. Ряд исследователей высказывает гипотезу об участии серотонина в регуляции костной массы посредством лептина [174, 244]. Лептин воздействует на костный метаболизм не напрямую, а активируя в гипоталамусе симпатическую нервную систему. Происходит стимуляция костной резорбции путем воздействия на скелетные β -адренорецепторы на поверхности остеобластов [125]. Недостаток лептина у крыс выявило уменьшение объема губчатого вещества костной ткани позвонков, выраженное ожирение в костном мозге в сочетании с гипогонадизмом и увеличение уровня кортизола [167]. Галоперидол оказывает незначительное влияние на серотониновые рецепторы [231]. В нашем эксперименте набор массы у подопытных крыс, был незначительным и отмечался во всех трех группах, принимавших галоперидол. Прием антирезорбентов на данный побочный эффект не повлиял, т.к. механизм действия димефосфона и этидроновой кислоты направлен на обмен кальция, уменьшение его выведения из организма, стабилизации мембраны остеобластов и другие.

В ходе эксперимента был выявлен положительный эффект антирезорбентов на костный обмен. Совместное введение крысам димефосфона и этидроновой кислоты с галоперидолом сохраняло показатели общего кальция, щелочной фосфатазы, оксипролина, содержание стронция, цинка и меди в костной ткани, среднего диаметра трабекулы на уровне показателей контрольной группы.

В группе крыс, которым вводили галоперидол с этидроновой кислотой, сохранялись параметры площади трабекулярного пространства, толщины кортикального слоя и содержание кальция в костной ткани на уровне параметров контрольной группы.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Профилактика остеопороза в настоящее время должна быть направлена на предупреждение патологических переломов путем раннего выявления заболевания, его рационального лечения и профилактики. К сожалению, исследователями не представлены комплексные диагностические программы, позволяющие оценить все факторы риска развития остеопороза у пациентов с психиатрической патологией, не предложены меры профилактики и способы фармакоррекции выявленных нарушений. Имеющиеся в настоящее время программы профилактики остеопороза не учитывают данный контингент больных и особенности длительной госпитализации. В сложностях профилактики остеопороза у пациентов с психиатрической патологией необходимо учитывать влияние нескольких важных факторов – это прием нейрорептиков и антидепрессантов, сниженная физическая активность, отсутствие инсоляции, бедная эссенциальными веществами однообразная пища.

Около половины всех травм у пациентов с психиатрической патологией – это остеопоротические переломы, полученные при падении с высоты собственного роста. В структуре переломов преобладают травмы, характерные для остеопороза – дистальный отдел бедренной кости, лучевая кость, компрессионные переломы. Проведенный ретроспективный анализ историй болезни позволяет сделать вывод о наличии у пациентов с психиатрической патологией вторичного остеопороза. Сенильный и постменопаузальный остеопороз мог вносить вклад в развитие процесса, т.к. в выборку больных попали пациенты различных возрастных групп и пола. Но, учитывая, средний возраст пациентов, можно предположить влияние не только первичного остеопороза на статистику заболеваемости в психиатрическом стационаре, но и вторичного. Вторичный остеопороз у пациентов с психиатрической патологией, скорее всего, вызван комплексом изменений, связанных с побочным эффектом психотропных препаратов, которые запускают каскад гормональных и эндокринных нарушений. Возможно развитие лекарственного остеопороза, а также нельзя исключать

влияние самой психиатрической патологии на состояние гормональной системы организма.

Выявленное преобладание в структуре осложнений переломов у пациентов с психиатрической патологией замедленной консолидации костных фрагментов, свидетельствует о проблемах фосфорно-кальциевого обмена и, косвенно, о развитии остеопороза у данной группы пациентов. Тактика ведения переломов у пациентов с психиатрической патологией должна, на наш взгляд, включать несколько основных моментов: выбор методов фиксации отломков с учетом возможности их повторного травмирования и раннего снятия гипсовой повязки. В доступной нам литературе при сравнении различных методов лечения травмы у больных с психическими расстройствами, авторы свидетельствуют о целесообразности и большей эффективности раннего оперативного лечения данной категории больных [45].

При выборе метода лечения переломов необходимо учитывать характер и тяжесть психического расстройства, а также оценивать базовую лекарственную терапию психотропными средствами конкретного больного. Высокий уровень осложнений при различных видах лечения повреждений у больных с психическими расстройствами связан с неадекватным поведением больных при психотических возбуждениях и аффективных расстройствах. Выявлено, что применение типичных нейролептиков (аминазин, галоперидол) в комплексе лечения психических расстройств, способствовало развитию гипостатических осложнений. В связи с чем предпочтение следует отдавать современным атипичным нейролептикам (рисполепт, кветиапин, оланзапин), не угнетающих двигательную активность пациента.

Проведенный фармакоэпидемиологический анализ выявил полипрогмазию среди пациентов психиатрического стационара. Пациенты, в среднем, получали более 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 пациентам назначался врачами-психиатрами галоперидол, на монотерапии нейролептика были 5,7% всех пациентов.

Средняя суточная доза нейролептика составляла $358,88 \pm 116,25$ у.е. и была выше при назначении типичных нейролептиков. Максимальная частота переломов шейки бедренной кости наблюдалась у пациентов с одновременным приемом нейролептиков с антидепрессантами. Наименьшая частота переломов шейки бедренной кости была выявлена среди пациентов на монотерапии антидепрессантами. Таким образом, наиболее частой комбинацией психотропных препаратов, принимаемых пациентами с перенесенными патологическими переломами, были галоперидол и amitriptilin. Сочетание типичного нейролептика и трициклического антидепрессанта выявлено у 65,5% пациентов с остеопоротическими переломами.

При анализе числа переломов и длительностью госпитализации у пациентов психиатрического стационара выявлена положительная корреляционная зависимость средней силы ($r=0,644$; $p=0,00018$). Большему риску получения патологического перелома подвергались пациенты с длительностью заболевания более 5 лет. Таким образом, чем дольше пациент находится на лечении, а значит, принимает психотропную терапию, тем у него больше вероятность получить патологический перелом. Данная связь демонстрирует негативное влияние длительной психотропной терапии на состояние костной ткани пациентов с психиатрической патологией.

У лиц с психиатрической патологией по поводу пародонтита чаще удалялись зубы у лиц пожилого возраста (60-65 лет), также как и у психически здоровых лиц. Но при этом, у пациентов психиатрического стационара отмечался высокий процент распространенности хронического генерализованного пародонтита, по поводу которого было удалено большинство всех зубов (46,33%). В популяции психически здоровых пациентов, по данным литературы, причина удаления зубов по поводу пародонтита составляла от 2,7 до 34,8% всех удалений [39], причем максимальное количество удалений отмечалось в возрастной группе 51-60 и 61-65 лет. Данный факт может свидетельствовать о дополнительных

негативных факторах воздействия на ткани пародонта, которые отсутствуют в психически здоровой популяции. Если у психически здоровых пациентов основной причиной является сформировавшаяся биопленка на поверхности зубов «с большой вероятностью генетической предрасположенностью к данному заболеванию» [46], то у пациентов с психиатрической патологией еще присоединяется лекарственная терапия нейролептиками и антидепрессантами, отсутствие инсоляции и психонейроэндокринные нарушения, которые вносят основное психиатрическое заболевание.

В нашем исследовании отмечается высокая корреляционная зависимость ГИ, ПИ, индекса Мюллемана-Коуэлла и пробы Свракова от дозы нейролептика и сочетания нейролептика с антидепрессантами (рисунок 32). ГИ имел сильную положительную корреляционную зависимость от дозы нейролептика ($r=0,827$; $p=0,00012$), от введения в состав терапии антидепрессанта ($r=0,744$; $p=0,00834$). Седативное и расслабляющее действие антидепрессантов влияло на приверженность пациентов к гигиеническим процедурам, чем большее количество антидепрессантов вводилось в состав терапии, тем хуже пациенты удаляли микробный налет с поверхности зубов. От ГИ напрямую зависит развитие воспалительного процесса (Проба Свракова и ГИ – $r=0,861$; $p=0,00025$), степень кровоточивости десен (Индекс Мюллемана-Коуэлла и ГИ – $r=0,905$; $p=0,00066$) и уровень поражения тканей пародонта (ПИ и ГИ – $r=0,811$; $p=0,00061$).

Пародонтальный индекс (ПИ), а значит уровень поражения пародонтальных тканей положительно коррелировал с суммарной нейролептической нагрузкой ($r=0,609$; $p=0,00043$). Чем была больше СНН, тем более тяжелая степень нарушения наблюдалась у пациентов психиатрического стационара.

Таким образом, формируется «патологический круг» - неудовлетворительная гигиена полости рта приводила к воспалению в тканях пародонта, появлению кровоточивости, хроническое воспаление запускало лизис костной ткани пародонта, начиналась активная инвагинация микробиоты полости рта в образовавшиеся карманы, с формированием очагов инфекции в поддесневом

пространстве, что значительно ухудшало гигиеническое состояние рта у пациентов. С увеличением суммарной нейролептической нагрузки психотропного средства присоединяются внешние и внутренние факторы, утяжеляющие течение хронического пародонтита. Пациенты, получающие комбинации нейролептиков в высокой дозе, испытывают проблемы с самообслуживанием, имеют часто двигательные нарушения и отсутствие мотивации.

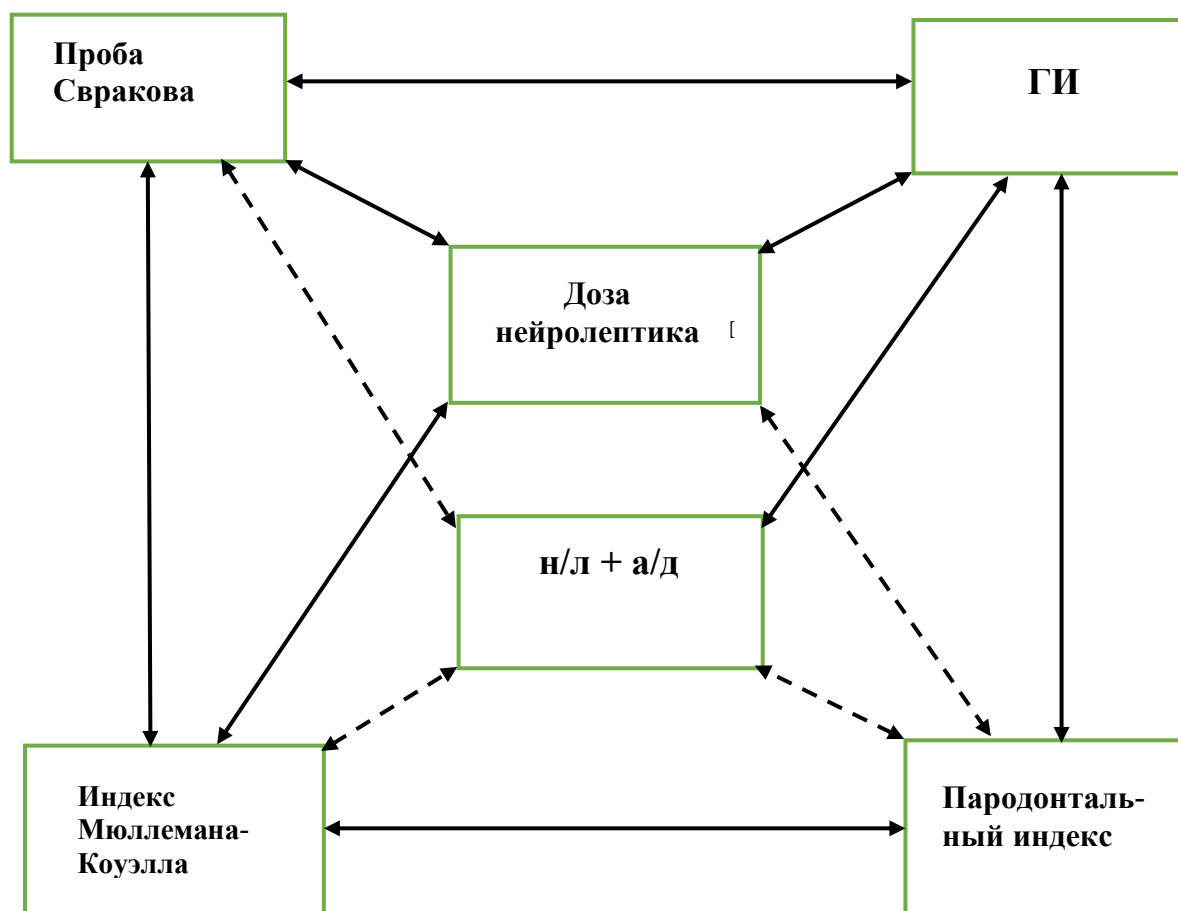


Рисунок 32 - Схема корреляционных связей пародонтальных и гигиенических индексов, в зависимости от дозы психотропных средств и их комбинации. Примечание – сплошная линия – сильная положительная корреляционная зависимость (от 0,7 до 0,9), пунктирная линия – средняя положительная корреляционная зависимость (от 0,5 до 0,7)

Прием нейролептиков вызывает побочные эффекты в виде сухости в полости рта, изменение баланса микрофлоры, снижаются защитные механизмы слизистой оболочки и зубо-десневой борозды, а угнетение репаративных

возможностей костной ткани приводит к усилению деструктивно-воспалительного процесса в пародонте.

У пациентов с ХГП нарушен баланс между факторами агрессии (пародонтопатогенами) и факторами защиты организма (специфическими и неспецифическими), что приводит к нарушению репаративного остеогенеза в альвеолярных отростках челюстей, в результате разрушается удерживающий аппарат зубов и происходит его потеря, прогрессирующая адентия, нарушение зубо-челюстной системы и организма в целом [87].

При анализе данных маркеров резорбции и формирования костной ткани, обращает на себя внимание факт того, что показатели в группах психически здоровых пациентов и пациентов с психиатрическими заболеваниями, достоверно отличаются. Несмотря на то, что в обеих группах пациентов был зафиксирован высокий уровень деструктивных процессов в пародонте, у лиц с психиатрической патологией уровни маркеров резорбции (оксипролин, пиридинолин, ТРКФ) были достоверно увеличены. При этом характерно, что преобладают маркеры деструктивного распада костного коллагена, а также соединительной ткани, составляющей основу периодонтальной щели. При этом, показатели RANKL в сравниваемых группах по типу принимаемой терапии достоверно не отличаются.

RANKL — это гликопротеин, синтезируемый клетками костного мозга, относящийся к семейству лигандов ФНО и необходимое условие для созревания остеокластов и их дальнейшей жизнеспособности. RANKL продуцируют клетки остеобластического ряда, макрофаги, активированные Т-лимфоциты. Его специфический рецептор — RANK расположен на поверхности мембраны эндотелиальных, дендритных, гладкомышечных клеток, остеокластов и т.д. Возрастание RANKL и его взаимодействие с RANK приводит к запуску модификации предшественников остеокластов в преостеокласты, затем — в зрелые активные многоядерные остеокласты, осуществляющие резорбцию костной ткани (рисунок 33). При этом одновременно отмечается торможение апоптоза зрелых остеокластов [54, 155, 176]. Возможно, у лиц с психиатрической патологией нарушена нейроэндокринная регуляция обменных процессов в

иммунных клетках и дополнительная нагрузка лекарственной терапии влияет на состояние системы RANKL – RANK. Не найдено в доступной нам литературе, данных о механизме нарушения в регуляции цитокиновой системы RANK/RANKL/ОПГ при психотропной терапии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Но можем утверждать, что распад костного и коллагенового матрикса пародонтального комплекса увеличивается при возрастании суммарной нейролептической нагрузки. Возможно, в нормальную регуляцию системы RANK/RANKL/ОПГ вмешивается дисбаланс в работе половых гормонов, связанный с пролактин-индуцирующим эффектом нейролептиков. Гипотетический механизм нарушения в метаболизме костной ткани на фоне воспалительного процесса в пародонте и одновременного влияния побочных эффектов нейролептиков, представлен на рисунке 33.

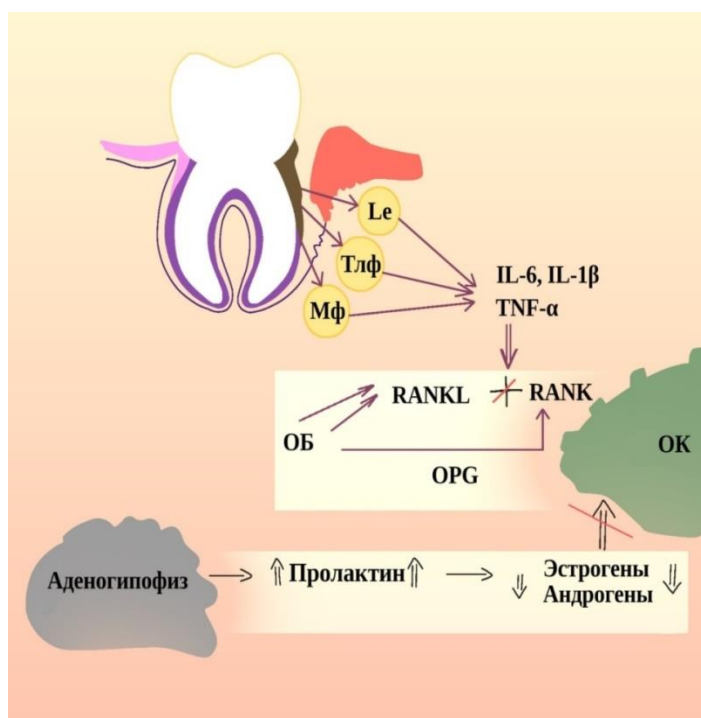


Рисунок 33 – Схема гипотетического механизма нарушения в метаболизме костной ткани на фоне воспалительного процесса в пародонте и одновременного влияния побочных эффектов нейролептиков с участием системы RANK/RANKL/OPG (Le – лейкоциты, Тлф – Т-лимфоциты, Мф – макрофаги, ОБ – остеобласт, ОК- остеокласт)

В процессе воспаления в тканях пародонта выделяются различные цитокины и молекулярные факторы, такие как интерлейкины (IL) 1 β , макрофагальный воспалительный протеин 1 α , фактор некроза опухоли α , простагландин E и др., которые усиливают продукцию RANKL стромальными клетками. В свою очередь, продукция OPG, выполняющего функцию «ловушки» для RANKL, снижается из-за уменьшения синтеза данного рецептора или активации его деградации. В результате, растет количество дифференцированных остеокластов, тормозится вызревание остеобластов и remodelирование костной ткани прекращается, возникают очаги остеопороза [200].

Эстрогены, взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами остеобластов, повышая их пролиферативную и функциональную активность, одновременно понижают функции остеокластов, стимулируют продукцию остеобластами остеопротегерина (OPG). При высоком уровне пролактина происходит снижение регулирующей роли половых гормонов на функционирование остеобластов, что приводит к активации системы RANKL-RANK на поверхности остеокласта и превалирование резорбции костной ткани над процессами костеобразования (см. рисунок 33).

Активация процессов деструкции костной ткани приводит к возрастанию маркеров резорбции в крови и снижению маркеров костеобразования. При анализе корреляционных взаимоотношений выявили сильные связи между дозой нейролептика и маркерами резорбции костной ткани. Как у психически здоровых лиц с ХГП, так и у лиц с психиатрической патологией, отмечалась сильная корреляционная зависимость маркеров резорбции костной ткани, в зависимости от суммарной нейролептической нагрузки (рисунок 34).

Значения пиридинолина в крови достоверно увеличивалось при повышении СНН ($r=0,816$; $p=0,0018$) и степени воспалительного процесса в пародонте ($r=0,744$; $p=0,00076$). При увеличении суммарной нейролептической нагрузки ($r=0,805$; $p=0,00025$) и значения ПИ ($r=0,611$; $p=0,0042$) наблюдалось увеличение оксипролина в крови и значений sRANKL ($r=0,874$; $p=0,00016$) и ($r=0,763$; $p=0,00013$). Менее чувствительная корреляционная зависимость наблюдалась у

ТРКФ – от ПИ ($r=0,525$; $p=0,0022$) и СНН ($r=0,631$; $p=0,00033$). Таким образом, наблюдалась достоверная зависимость маркеров резорбции костной ткани от суммарной нейролептической нагрузки, что свидетельствует о негативном влиянии нейролептиков на метаболизм костной ткани, а взаимосвязь маркеров с пародонтальным индексом – о едином механизме развития остеопороза, поражающего как скелет, так и челюстные кости. Наибольшие изменения наблюдались в группе пациентов с суммарной нейролептической нагрузкой свыше 500 у.е.

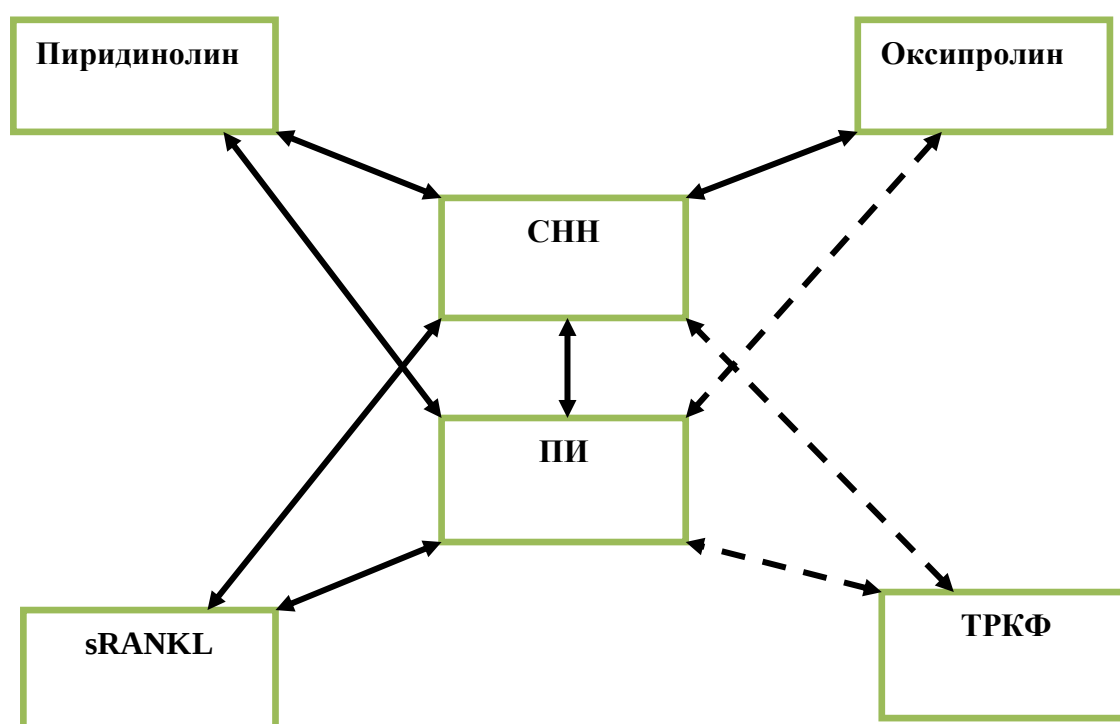


Рисунок 34 – Схема корреляционных взаимоотношений между маркерами резорбции костной ткани, суммарной нейролептической нагрузкой и пародонтальным индексом. Примечание – сплошная линия – сильная положительная корреляционная зависимость (от 0,7 до 0,9), пунктирная линия – средняя положительная корреляционная зависимость (от 0,5 до 0,7)

Значения ЩФ (маркера образования костной ткани) слабо отрицательно коррелировали с гигиеническим и пародонтальными индексами, что свидетельствует об отсутствии заместительного костеобразования в костной

ткани. Постоянное присутствие биопленки в пародонтальном кармане, грануляций и низкой иммунной реакцией окружающих тканей, приводило к стабильному увеличению только маркеров резорбции кости. По-видимому, высокие значения ГИ являются решающими факторами в развитии ХГП у лиц с психиатрической патологией, под его влиянием формируется деструкция и хроническая воспалительная реакция в тканях пародонта.

Данная тенденция у пациентов психиатрического стационара также наблюдалась при анализе микроэлементного статуса. Выявленные корреляционные связи микроэлементного состава с показателями пародонтального статуса и маркерами резорбции костной ткани, выявили четкую логичную взаимосвязь всех параметров (рисунок 35).

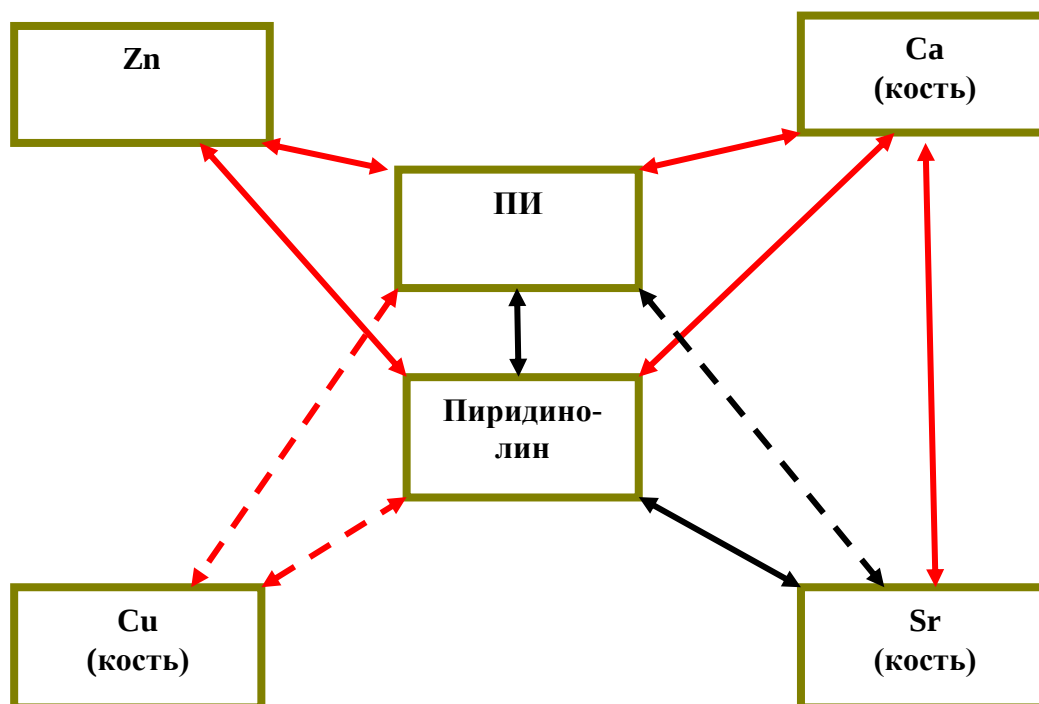


Рисунок 35 – Корреляционные связи микроэлементного состава кости с маркерами резорбции костной ткани и пародонтальным индексом. Примечание – сплошная линия – сильная положительная корреляционная зависимость (от 0,7 до 0,9), пунктирная – средняя положительная корреляционная зависимость (0,5 до 0,7). Красные линии – отрицательные корреляционные зависимости

С увеличением показателей пародонтального индекса, связанного с нарастанием воспалительно-деструктивных процессов в пародонте, увеличивалось значение пиридинолина, как маркера распада костного коллагена, что связано с деструкцией костно-связочного аппарата периодонтальной щели. При этом уменьшалось количество ионов кальция, который при разрушении структур альвеолярного отростка челюстей, выходил из кристалла гидроксиапатита остеона костной ткани, наблюдалась отрицательная корреляционная зависимость содержания Са в костной ткани от ПИ ($r=0,809$; $p=0,00087$) и значения пиридинолина в крови ($r=0,836$; $p=0,00031$).

При воспалительно-деструктивном процессе в тканях пародонта происходит обмен между ионами кальция и стронция, на место кальция в структуре гидроксиапатита фиксируется стронций, и при каждом обострении процесса происходит постепенное увеличение его содержания в кости. Поэтому, возможно, высокие концентрации стронция в костной ткани челюстных костей могут свидетельствовать о частых обострениях и генерализации процесса. Содержание стронция в костях отрицательно коррелировало со значениями Са ($r=0,794$; $p=0,00069$), положительно коррелировало с ПИ ($r=0,851$; $p=0,00021$) и значением пиридинолина в крови ($r=0,771$; $p=0,00022$).

Между пародонтальным индексом и содержанием цинка наблюдалась отрицательная сильная корреляционная зависимость ($r=0,733$; $p=0,000017$), хронический воспалительный процесс в пародонте снижал количество цинка, препятствуя его влиянию на остеобласты (стимулируя их функцию) и остеокласты (угнетая их активность), тормозя образование новой костной ткани. В тканях пародонта при этом преобладал распад, как соединительнотканного коллагена, так и костного, т.к. содержание пиридинолина увеличивалось обратно пропорционально значению цинка в костной ткани ($r=0,781$; $p=0,00044$) (см. рисунок 35). Аналогичная ситуация наблюдалась и с ионами меди, с увеличением интенсивности воспалительного процесса, ее количество значительно уменьшалось в костной ткани, что может свидетельствовать о низкой активности метаболизма в зоне воспалительной инфильтрации, т.к. ионы меди входят в

состав многих ферментных комплексов. Содержание меди отрицательно коррелировало с ПИ ($r=0,540$; $p=0,000092$) и значением пиридинолина в крови ($r=0,522$; $p=0,000041$), связь была средней силы, что может свидетельствовать об относительной компенсации содержания меди в организме.

Регулярная профессиональная гигиена полости рта и санация пародонтальных очагов недостаточна для запуска синтеза новой костной ткани у лиц с психиатрической патологией. Т.к. в условиях дефицита макро- и микроэлементов формируется дефектный коллаген, который быстро подвергается резорбции.

Гистоморфометрическое исследование костной ткани выявило значительные изменения у пациентов психиатрического стационара, а именно уменьшение среднего диаметра трабекул губчатого вещества, увеличение площади межтрабекулярного пространства, увеличение числа остеокластов и снижение костной плотности. Данные показатели коррелировали со значениями маркеров резорбции костной ткани, с содержанием ионов кальция и стронция, но не наблюдались достоверные корреляции с пародонтальным и гигиеническими индексами. Так, наиболее сильные корреляционные взаимосвязи выявлены между числом остеокластов и уровнем sRANKL ($r=0,705$; $p=0,0027$), числом остеокластов и содержанием Ca в костной ткани ($r=0,717$; $p=0,0031$). Средний диаметр трабекулы, костная плотность и площадь межтрабекулярного пространства коррелировали со значениями маркеров костного обмена в средней силе связи (СДТ и PYD – $r=0,508$, $p=0,00066$; СДТ и sRANKL – $r=0,515$, $p=0,00016$; СBT и Ca – $r=0,683$, $p=0,00057$; костная плотность и PYD – $r=0,663$, $p=0,00134$; костная плотность и sRANKL – $r=0,547$, $p=0,0021$; костная плотность и Ca – $r=0,572$, $p=0,0036$; ПМП с PYD – $r=0,578$, $p=0,0047$; ПМП с sRANKL – $r=0,653$, $p=0,00094$; ПМП с Ca – $r=0,689$, $p=0,00077$), отмечалась взаимосвязь ПИ с СДТ ($r=0,731$; $p=0,00093$), с ПМП ($r=0,609$; $p=0,00025$) и костной плотностью ($r=0,614$; $p=0,000088$). Показатели гистоморфометрии также достоверно коррелировали с Z-показателем ультразвуковой денситометрии, что закономерно отражает состояние костной ткани (с количеством остеокластов – $r=0,509$,

$p=0,0031$; с СДТ – $r=0,825$, $p=0,00018$; с ПМП – $r=0,807$, $p=0,000099$; с костной плотностью – $r=0,616$, $p=0,000055$). Таким образом, связь гистоморфометрических показателей участка челюстной кости с Z-показателями, измеряемыми на лучевой кости, свидетельствует о системном характере выявленных изменений.

В нашем исследовании активно использовался метод ультразвуковой денситометрии костей предплечья. Определение плотности костной ткани у пациентов психиатрического стационара проводилось, в основном, зарубежными исследователями. Так, ультразвуковая денситометрия выявила низкую плотность костной ткани во всех возрастных группах больных шизофренией по сравнению с группой сравнения. При этом 89% всех обследованных пациентов имели гиперпролактинемию и нормальный уровень витамина D [106]. Результаты другого исследования плотности костной ткани у мужчин с психиатрической патологией свидетельствуют о достоверном снижении МПКТ в области поясничных позвонков. При сравнении степени снижения плотности костной ткани у мужчин и женщин с шизофренией выявлены достоверные гендерные различия.

Метод ультразвуковой денситометрии может использоваться для профилактики патологических переломов в психиатрических стационарах. Благодаря этому можно определить, насколько велик индивидуальный риск на ранней стадии заболевания. Для широкого применения ультразвуковой денситометрии для прогнозирования риска переломов необходимы дальнейшие проспективные исследования. Сама методика является перспективной и имеет ряд преимуществ перед другими методами, такие как отсутствие радиации, неинвазивность, низкая себестоимость. У 46% всех обследованных психически больных плотность костной ткани была более 2,5 стандартных отклонений, что соответствовало диагнозу «остеопороз»; у данной категории пациентов отсутствовали различия Z-показателей плотности костной ткани по полу; возрастные изменения соответствовали тем же тенденциям, что и в психически здоровой популяции, значение Z -показателя у больных с остеопорозом был выше у пациентов с индексом массы тела более 20; у пациентов, имевших в анамнезе

переломы, Z -показатель был достоверно выше, т.е. регистрировалась сниженная минеральная плотность костной ткани. Также показатели ультразвуковой денситометрии коррелировали с уровнем маркеров резорбции костной ткани у пациентов с психиатрической патологией (sRANKL ($r=0,742$, $p<0,0,001$) и пиридинолина в крови ($r=0,614$, $p<0,0,01$)), показателями гистоморфометрии (диаметром трабекул губчатой кости ($r=0,525$, $p<0,0,01$), площадью межтрабекулярного пространства ($r=0,688$, $p<0,0,01$) и костной плотностью ($r=0,429$, $p<0,0,05$)), микроэлементным статусом (содержанием кальция ($r=0,591$, $p<0,0,01$), меди ($r=0,472$, $p<0,0,01$), цинка ($r=0,528$, $p<0,0,01$) в костях), что позволяет использовать метод в качестве скрининговой оценки состояния костной ткани.

Проанализировав полученные результаты исследования и выделив пациентов психиатрического стационара с Z-показателем более $-1,5SD$, было обнаружено полное соответствие данных ультразвуковой денситометрии с показателями маркеров остеопороза, с содержанием кальция в костной ткани и гистоморфометрическими параметрами. У пациентов с низким Z-показателем выявлялись высокие значения оксипролина, ТРКФ, sRANKL, пиридинолина в крови. Микроэлементный анализ у данных пациентов демонстрировал дефицит кальция в костной ткани, при гистоморфометрическом исследовании определялось увеличение площади межтрабекулярного пространства и уменьшение среднего диаметра трабекулы. **На основании полученных результатов сформулирован вывод, что у 46% обследованных пациентов психиатрического стационара с высокой вероятностью имеются признаки системного остеопороза, а у 24% - остеопении. У 85,6% пациентов с выявленным остеопорозом и остеопенией был верифицирован хронический генерализованный пародонтит средней и тяжелой степени (35% и 53% соответственно).** Высокая распространенность воспалительно-деструктивного процесса в челюстных костях у пациентов с нарушением метаболизма костной ткани свидетельствует о тесной взаимосвязи этих процессов. Метод ультразвуковой денситометрии для скринингового исследования побочного

эффекта психотропной терапии на костную ткань у пациентов психиатрической клиники показал свою эффективность; так как выявлена сопоставимость ультразвуковой денситометрии с клиническими и лабораторными исследованиями маркеров метаболизма костной ткани.

Анализ проведенного комплексного лечения у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом выявил эффективность сочетания гигиенических, противовоспалительных мероприятий с приемом препаратов с антирезорбтивной активностью. В группе пациентов на приеме плацебо наблюдалось улучшение в виде снижения гигиенических индексов, кровоточивости десен и воспалительного процесса в пародонте. Но, у данных пациентов, ремиссия была нестабильной (менее 1-го месяца), периодически возникали очаги воспаления, сохранялась подвижность зубов и глубина пародонтальных карманов. На фоне противовоспалительной терапии достоверно снизились показатели ТРКФ и sRANKL в крови, что свидетельствует о купировании воспалительного процесса в пародонте, торможении распада костной ткани и коллагена, уменьшении выделения бактериальных эндотоксинов в окружающие ткани. При отсутствии лекарственной поддержки изменения в микроэлементном и гистоморфометрическом составе костной ткани у пациентов на приеме плацебо были недостоверными, ультразвуковая денситометрия также не выявила значимых изменений.

Пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом, принимавшие в составе комплексной терапии димефосфон, демонстрировали улучшение состояния тканей пародонта с достоверными признаками регенерации костной ткани. Так, у пациентов отмечалось снижение количества мягкого зубного налета, значительное уменьшение кровоточивости десен, снижение выделения гноя из пародонтальных карманов и уменьшение их глубины. У 38,6% пациентов удалось перевести тяжелые формы ХГП в среднюю и легкую, период ремиссии длился у пациентов более 3-х месяцев. Биохимические параметры метаболизма костной ткани на фоне лечения димефосфоном также улучшились – достоверно снизилось количество оксипролина в моче, ТРКФ, sRANKL и пиридинолина в крови,

увеличился уровень щелочной фосфатазы. Данные изменения свидетельствуют о снижении деструкции костной ткани и стабилизации процесса. Увеличение содержания кальция в костной ткани у пациентов на приеме димефосфона, свидетельствует о регенерации костной ткани, восстановления ее структуры. Гистоморфометрические показатели выявили признаки репаративного остеогенеза в виде уменьшения числа остеокластов. Выявленные изменения отмечались только в челюстных костях, ультразвуковая денситометрия не выявила изменений в остальной части скелета у пациентов на приеме димефосфона до и после лечения. Но определение оптической плотности кости в челюстях выявило повышение показателя у пациентов, получивших лечение димефосфоном.

У пациентов на приеме этидроновой кислоты были выявлены существенные улучшения в состоянии костной ткани. У пациентов отмечалось уменьшение количества как мягкого налета, так и твердого. В литературе имеются сведения об эффекте этидроновой кислоты, подавляющей образование зубного камня в полости рта, за счет регуляции кальция в ротовой жидкости [156]. При отсутствии раздражающего фактора в виде зубных отложений, у пациентов снижалась кровоточивость десен, купировалось воспаление, значительно уменьшалась подвижность зубов и глубина пародонтальных карманов. В результате, тяжелые формы пародонтита удалось перевести в среднюю форму и легкую, а ремиссию увеличить до 5 месяцев и больше. Активное воздействие этидроновой кислоты на метаболизм костной ткани демонстрировали результаты биохимического исследования – уменьшилось выделение оксипролина в моче, ТРКФ, sRANKL и пиридинолина в крови, а также увеличение количества ЩФ, что свидетельствует о регенерации костной ткани. Данные гистологического исследования подтверждают активное восстановление костной ткани – увеличилась площадь межтрабекулярного пространства, средняя толщина трабекул, костная плотность, а количество остеокластов уменьшилось. Только этидроновая кислота действовал системно, выявлено увеличение Z-показателя ультразвуковой денситометрии лучевой кости после проведенного лечения, что свидетельствует об активном

антирезорбтивном действии этидроновой кислоты, положительно влияющем на состояние тканей пародонта.

В результате проведенного анализа полученных анамнестических, клинических, биохимических, микроэлементных, гистоморфометрических и лучевых показателей у пациентов без психиатрической патологии с хроническим генерализованным пародонтитом был поставлен диагноз «остеопения» у 12% пациентов (23 чел.) и 7% - диагноз «остеопороз» (14 чел.). У пациентов с выявленным остеопорозом и остеопенией в 27% случаев был диагностирован хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, в 29% - тяжелой степени.

У пациентов психиатрического стационара выявлена положительная роль приема димефосфона на состояние костной ткани. Причем, данный эффект был более выражен, чем у пациентов без психиатрической патологии. Так, у пациентов психиатрического стационара после проведенного комплексного лечения было выявлено снижение гигиенического, пародонтальных индексов, снизилась кровоточивость десен, уменьшилась глубина пародонтальных карманов. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани также достоверно снизились - уменьшилось выделение оксипролина в моче, ТРКФ, sRANKL и пиридинолина в крови, увеличилось количество ЩФ, что свидетельствует о наличии лекарственного эффекта димефосфона на костный обмен. Микроэлементный состав выявил увеличение содержания кальция, цинка и меди у пациентов, принимавших димефосфон, что говорит о значительной роли антирезорбтивной терапии для восстановления баланса костной ткани. Гистоморфометрические показатели продемонстрировали улучшение – снизилось удельное число остеокластов. Ультразвуковая денситометрия не выявила изменений в костной ткани скелета у данных пациентов, димефосфон не оказал системного воздействия на костную ткань. При этом показатель оптической плотности челюстных костей выявил увеличение показателя у пациентов психиатрического стационара, принимавших в составе лечения димефосфон.

У пациентов психиатрического стационара с выявленными остеопорозом и остеопениями была обнаружена обратная корреляционная зависимость ИМТ от Z-показателя ультразвуковой денситометрии и значения пиридинолина в крови ($r=-0,546$; $p=0,0031$ и $r=-0,612$; $p=0,00027$ соответственно). Низкий ИМТ является одним из факторов риска развития остеопороза и зависимость ИМТ от дозы нейролептика свидетельствует о высокой нагрузке психотропного средства на метаболизм костной ткани и связи дозы нейролептика с развитием остеопороза у пациентов психиатрического стационара.

Влияние галоперидола на вес подопытных животных также обнаружено в нашем эксперименте. Практически все антипсихотики в той или иной мере вызывают увеличение веса [17]. Помимо этого, развивается ряд других побочных эффектов – резистентность к инсулину и дислипидемия [131]. Известно, что блокада 5-HT рецепторов в гипоталамусе считается ответственной за увеличение массы тела, но галоперидол минимально воздействует с этим типом серотониновых рецепторов [231]. Большинство исследований показывает, что антипсихотики способствуют развитию ожирения за счет увеличения аппетита. Но в нашем эксперименте количество потребляемой пищи крысами не увеличилось.

Максимальную прибавку в весе демонстрировал клозапин и оланзапин, но галоперидол также не был исключением [237]. Многие авторы отмечали высокую частоту развития метаболического синдрома у лиц с психическими расстройствами [52]. Высказывались предположения о предрасположенности больных шизофренией к сахарному диабету и атеросклерозу, в связи с адинамией, злоупотреблением алкоголем, избыточным весом и т.д. [104]. После широкого внедрения антипсихотиков в психиатрическую практику, было выявлено побочное действие некоторых типичных нейролептиков (хлорпромазин, хлорпротиксен) и атипичных нейролептиков «нового поколения» (клозапин, оланзапин) [1]. Механизм развития углеводного и липидного обмена при терапии антипсихотиками полностью не изучен, высказываются предположения о блокаде гистаминовых рецепторов нейролептиками, имеющими высокое сродство к H_1 -

рецепторам (клозапин, оланзапин), вызывая прибавку в весе [58]. Кроме того, высказывались предположения о роли лептина – гормона, вырабатываемого адипоцитами, чья секреция повышается под влиянием атипичных нейролептиков [17, 190]. Повышение уровня лептина в крови снижает чувствительность к нему рецепторов гипоталамуса, развивается повышенный аппетит и масса тела [190].

Ряд исследователей высказывает гипотезу об участии серотонина в регуляции костной массы посредством лептина [58, 244]. Лептин воздействует на костный метаболизм не напрямую, а активируя в гипоталамусе симпатическую нервную систему. Происходит стимуляция костной резорбции путем воздействия на скелетные β -адренорецепторы на поверхности остеобластов [125]. Недостаток лептина у крыс выявило уменьшение объема губчатого вещества костной ткани позвонков, выраженное ожирение в костном мозге в сочетании с гипогонадизмом и увеличение уровня кортизола [167]. Галоперидол оказывает влияние на серотониновые рецепторы [231]. В нашем эксперименте набор массы у подопытных крыс, был незначительным и отмечался во всех трех группах, принимавших галоперидол. Прием антирезорбентов на данный побочный эффект не повлиял, т.к. механизм действия димефосфона и этидроновой кислоты направлен на обмен кальция, уменьшение его выведения из организма, стабилизации мембраны остеобластов и другие.

Длительное применение терапевтических доз галоперидола в эксперименте выявило выраженное резорбтивное действие препарата на костную ткань подопытных животных. Данный эффект препарата возможно использовать для создания экспериментальной модели остеопороза, в том числе вторичного (лекарственного).

В нашем эксперименте просматривается агрессивное остеопоретическое действие галоперидола, который вызвал увеличение маркера резорбции костной ткани у крыс (оксипролина), снижение уровня щелочной фосфатазы и общего кальция в крови. Микроэлементное исследование продемонстрировало снижение содержания кальция, цинка и меди у подопытных животных и увеличение содержания стронция. Гистоморфологически определялось снижение толщины

кортикальной пластинки и среднего диаметра трабекулы, увеличение площади межтрабекулярного пространства. Рентгенологическое исследование тел позвонков крыс выявило патологические переломы, снижение костной плотности, истончение кортикальной пластинки. Данные изменения демонстрируют выраженный деструктивный эффект нейролептика и необходимость мониторинга состояния костной ткани у пациентов, находящихся на длительном приеме галоперидола.

Совместное введение димефосфона с галоперидолом у подопытных животных позволило частично компенсировать остеопоретический эффект нейролептика. Введение димефосфона сохранило на уровне исходных показателей биохимические маркеры костного обмена (общий кальций, щелочная фосфатаза и оксипролин), на уровне значений контрольной группы содержание стронция, меди и цинка в костной ткани и средний диаметр трабекулы. На рентгенограммах позвоночника крыс, которым вводили галоперидол с димефосфоном, не обнаружено переломов и очагов остеопороза тел позвонков. Применение димефосфона в психиатрической практике оправданно, поскольку он оказывает влияние не только на регуляцию процессов автономной нервной системы, но и положительное воздействие на метаболизм костной ткани.

В эксперименте над животными был выявлен компенсаторный эффект этидроновой кислоты, который при совместном введении с галоперидолом сохранил значения биохимических параметров на уровне контрольной группы. Содержание кальция, стронция, меди и цинка в костной ткани позвонков у крыс, которым вводили галоперидол с этидроновой кислотой, достоверно не отличалось от контрольной группы, что свидетельствует о сохранении баланса в костной ткани. Гистоморфометрические и лучевые методы исследования подтвердили достоверный компенсаторный эффект этидроновой кислоты. Площадь межтрабекулярного пространства, средний диаметр трабекулы и толщина кортикальной пластинки у крыс на введении этидроновой кислоты с галоперидолом были аналогичны параметрам контрольной группы. Рентгенологическая оценка позвоночника крыс из данной группы также

продемонстрировала сохранность анатомической структуры и отсутствие очагов остеопороза.

В результате анализа полученных результатов, была выдвинута гипотеза, что хронический генерализованный пародонтит чаще встречается у пациентов психиатрического стационара, принимающих психотропные препараты, и с низкой минеральной плотностью костной ткани. Преобладание у этих пациентов в 53% случаев тяжелых форм пародонтита свидетельствует о системном воздействии психотропных препаратов на костную ткань. У пациентов без психиатрической патологии с низкой минеральной плотностью костной ткани, тяжелые формы пародонтита были выявлены только у 11 человек (29%). Таким образом, если у пациентов с генерализованным пародонтитом не оказывает влияние побочный эффект психотропных препаратов, то наличие низкой плотности костной ткани является независимым фактором риска в развитии воспаления в тканях пародонта.

У пациентов с психиатрической патологией наличие хронического генерализованного пародонтита можно трактовать как маркерное заболевание, связанное с низкой минеральной плотностью костной ткани. Таким образом, на костную ткань челюстей у пациентов с психиатрической патологией одновременно оказывает влияние сочетание нескольких факторов – это пародонтопатогенная микрофлора полости рта и побочные эффекты психотропной терапии, вызывающие развитие низкой минеральной плотности костной ткани.

Возможно, что у лиц с психическими расстройствами пародонт является своеобразной мишенью не только для пародонтопатогенной микрофлоры, сосудистых и метаболических изменений, но и побочных эффектов длительной терапии нейрорепрессантами.

Регулярная профессиональная гигиена полости рта и санация пародонтальных очагов недостаточна для запуска синтеза новой костной ткани у лиц с психиатрической патологией. Т.к. в условиях дефицита макро- и микроэлементов формируется дефектный коллаген, который быстро подвергается

резорбции. Поэтому требуется стимуляция регенеративного процесса в костной ткани.

Кроме того, полученные в ходе исследования результаты обозначают необходимость включения в комплекс реабилитационных программ для пародонтологических пациентов дифференцированных доз макро- и микроэлементов для стимуляции трабекулогенеза на всех его этапах.

Одновременное влияние разноплановых в патогенетическом отношении факторов приводит, возможно, к формированию каскада патологических процессов «побочные эффекты психотропных средств - системные нарушения в костной ткани - пародонтальный очаг инфекции», способного существенно снизить ожидаемый эффект лечения (рисунок 36). Только одновременное воздействие на все три звена развития патологического процесса в пародонте, способно уменьшить воспалительную реакцию и дать возможность для регенерации костной ткани.



Рисунок 36 – Схема патогенеза развития хронического генерализованного пародонтита у лиц с психиатрической патологией

С целью выявления группы риска развития вторичного остеопороза среди лиц с психиатрической патологией, была разработана программа ЭВМ для автоматизированного подсчета возможных факторов, влияющих на состояние

метаболизма костной ткани (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022614338. Зарегистрирован в Реестре программ для ЭВМ 18 марта 2022 г. Авторы Ильина Р.Ю., Мухамеджанова Л.Р., Капрович А.О.) (рисунок 37).

Среди тестируемых параметров оцениваются:

- **пол пациента** (женщины чаще подвергаются развитию остеопороза, в связи с более низкой костной массой, по сравнению с мужчинами);
- **возраст** (25-44, 44-60, 60 и старше) – чем старше пациент, тем выше вероятность развития сенильного остеопороза;
- **длительность психиатрического заболевания** (чем больше пациент принимает психотропные препараты, тем более вероятен риск развития побочного эффекта нейролептиков и антидепрессантов, т.е. развитие лекарственного остеопороза):

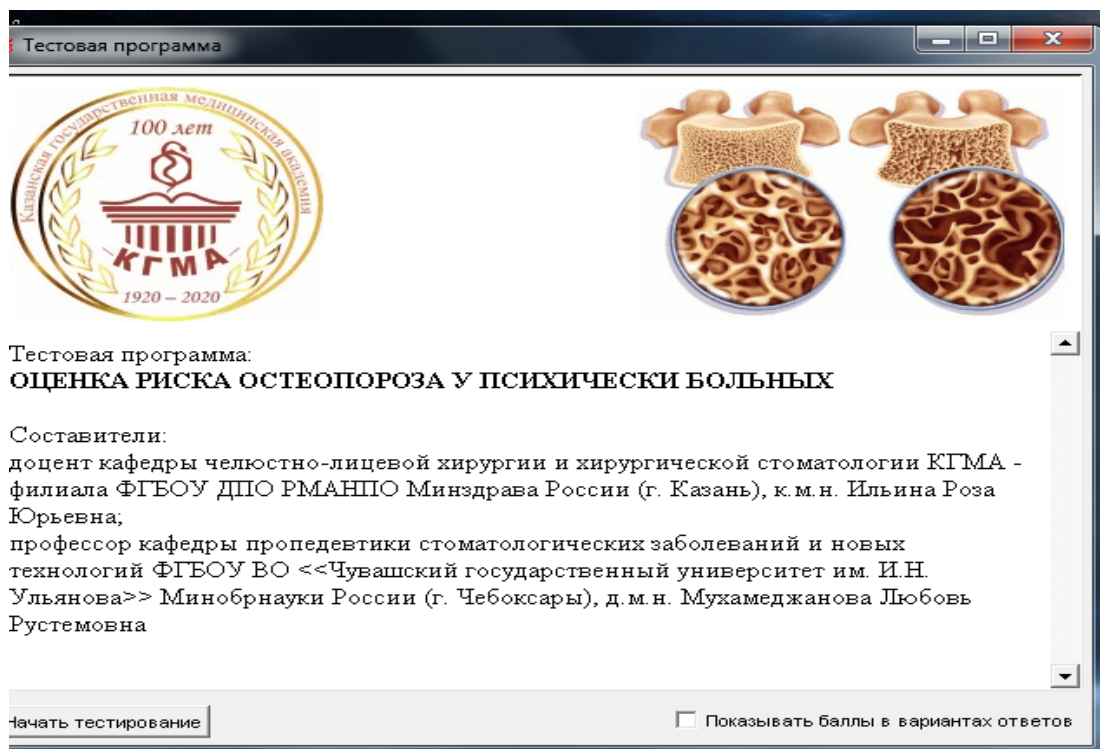


Рисунок 37 – Внешний вид программы для оценки риска остеопороза у пациентов с психиатрической патологией

- **отягощенность сопутствующей патологией эндокринной системы** (сахарный диабет, тиреоидит и т.д.). Нарушение эндокринной системы – один из доказанных факторов риска развития вторичного остеопороза;

- **тип психотропной терапии** (нейролептики, антидепрессанты и сочетание обоих лекарственных препаратов). Доказано усиление побочного эффекта на развитие резорбции костной ткани при лечении антидепрессантами и сочетания нейролептиков с ними;

- **суммарная нагрузка нейролептика** (СНН до 100 у.е., от 100 до 500 и более 500 у.е.). При высокой нагрузке нейролептика выявлено усиление побочного эффекта на метаболизм костной ткани);

- **есть ли в составе лекарственной терапии антиконвульсанты** (в Клинических рекомендациях по остеопорозу РАОП данные препараты включены как индуцирующие остеопороз, 2020 г.);

- **принимает ли пациент прямые антикоагулянты (гепарин)?** (в Клинических рекомендациях по остеопорозу РАОП данные препараты включены как индуцирующие остеопороз, 2020 г.);

- **принимает ли пациент глюкокортикостероиды?** (в Клинических рекомендациях по остеопорозу РАОП данные препараты включены как индуцирующие остеопороз, 2020 г.);

- **принимает ли пациент барбитураты, седативные средства?** (в Клинических рекомендациях по остеопорозу РАОП данные препараты включены как индуцирующие остеопороз, 2020 г.);

- **есть ли у пациенток менопауза (в том числе хирургическая менопауза)?** Постменопаузальный остеопороз развивается у всех женщин и является основным фактором в развитии вторичного остеопороза;

- **имелись ли у пациента в анамнезе низкоэнергетические переломы?** В настоящее время уровень доказательности А в диагностике остеопороза (Клинических рекомендациях по остеопорозу РАОП, 2020 г.)

- **локализация перелома** (для остеопороза индикативными являются переломы дистального отдела бедренной кости, компрессионные переломы позвоночника, кости предплечья);

- **имелись ли у родственников пациента низкоэнергетические переломы?** Доказана генетическая составляющая в развитии вторичного остеопороза;

- **курит ли пациент?** (фактор риска развития остеопороза);

- **индекс массы тела пациента** (ИМТ менее 20 является фактором риска в развитии остеопороза);

- **не злоупотребляет алкоголем пациент?** (фактор риска развития остеопороза);

- **принимает ли пациент препараты кальция и витамин Д?**

Каждому параметру присваивается от 0 до 3 баллов, в зависимости от значимости фактора риска. Данные параметры при положительном ответе суммируются и программа выдает степень риска развития остеопороза и рекомендуемую программу профилактики (рисунок 38).

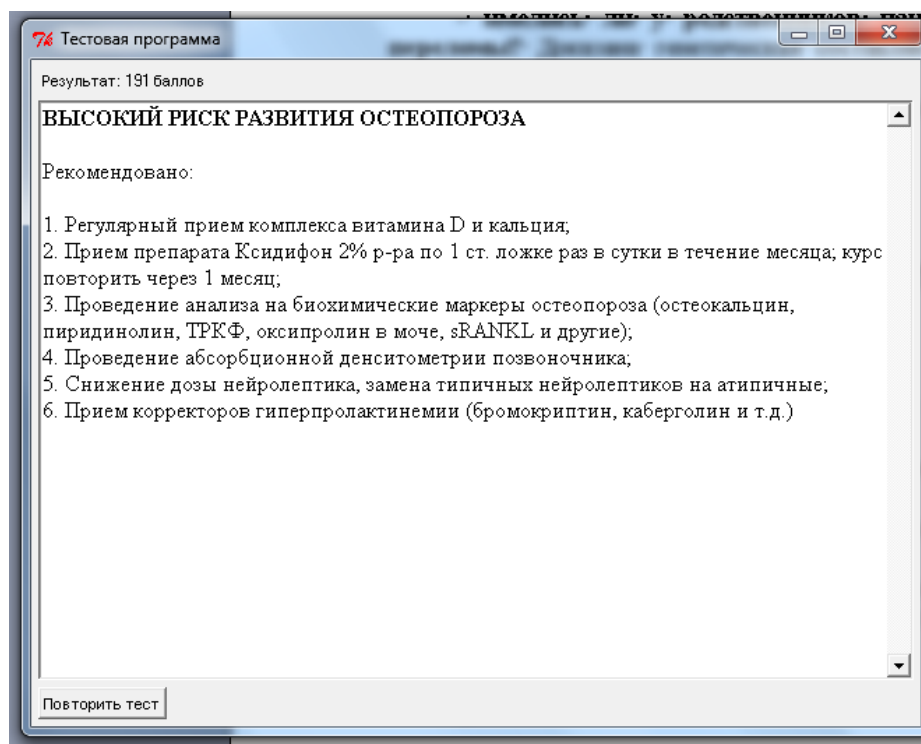


Рисунок 38 – Результат тестирования при высоком риске возникновения остеопороза у пациента с психиатрической патологией

При выявленном **низком риске** возникновения остеопороза пациенту рекомендуется:

1. Прием комплекса витамина D и кальция в осеннее-зимний период;
2. Физические упражнения;
3. Основное лечение и контроль состояния у врача психиатра.

При **среднем риске** остеопороза рекомендуется:

1. Прием комплекса витамина D и кальция в осенне-зимний период;
2. Прием димефосфона 15% раствора по 1 ст. ложке 3 раза в день в течение 14 дней. Курс повторять 3-6 раз в год;
3. Рекомендуется проведение анализа на биохимические маркеры остеопороза (остеокальцин, пиридинолин, ТРКФ, оксипролин в моче, sRANKL);
4. Проведение ультразвуковой диагностической денситометрии;
5. Физические упражнения;
6. Профилактика падений.

Специфичность прогностической модели составила 0,88, чувствительность – 0,95, точность метода - 0,92.

Внедрение данной программы в практику стоматологического отделения психиатрического стационара поможет в ранней диагностике остеопороза и его осложнений – хронического генерализованного пародонтита и приобретённой адентии зубного ряда. Своевременное информирование врачей-стоматологов и другого персонала психиатрического стационара поможет в своевременном выявлении признаков вторичного остеопороза, его ранней диагностики и назначении необходимого лечения.

Коррекция дозы нейролептика, терапия лекарственными препаратами, стимулирующими остеогенез и местное лечение очага инфекции – это основные мероприятия, которые должны осуществляться одновременно для достижения положительного эффекта. Только междисциплинарный подход и совместная работа врачей нескольких специальностей, способна решить проблему в полости рта и улучшить качество жизни пациентов, принимающих психотропные средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с психиатрической патологией, госпитализированных в стационар в 50% случаев наблюдаются низкоэнергетические переломы костей скелета; локализация полученных травм (шейка бедренной кости, компрессионные переломы тел позвонков, кости предплечья), характерна для системного остеопороза.

У лиц с психиатрической патологией 46% всех удалений зубов было по поводу хронического пародонтита, и максимальное количество удалений отмечалось у пациентов старшего возраста (60-65 лет), при этом, пародонтальные и гигиенический индексы положительно коррелировали с суммарной нейрорепрессивной нагрузкой (более 500 у.е.), с совместным приемом нейрорепрессивных и антидепрессантов, уровнем оксипролина, ТРКФ, пиридинолином и sRANKL. Совместный прием типичных нейрорепрессивных в дозе более 500 у.е. совместно с антидепрессантами, с длительностью терапии более 5 лет вызывал увеличение содержания маркеров резорбции костной ткани в крови, снижение содержания кальция, меди, цинка и увеличение стронция в зубах и костях, снижение среднего диаметра трабекул губчатого вещества, увеличение количества остеокластов, площади межтрабекулярного пространства и уменьшения Т-показателя, Z-показателя при ультразвуковой денситометрии;

Применение в составе комплексной терапии пародонтита димефосфона у пациентов, принимавших психотропные препараты, позволило снизить показатели оксипролина в моче, ТРКФ, sRANKL и пиридинолина в крови, число остеокластов в 1мм³ костной ткани; увеличить значение щелочной фосфатазы в крови, содержание кальция, меди и цинка в костной ткани.

Препараты димефосфон и этидроновая кислота у всех пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом достоверно уменьшали показатели пародонтального, гигиенического индексов, индекса Свракова и Мюллемана-Коуэлла, снижали количество выделяемого оксипролина, ТРКФ, sRANKL, пиридинолина в крови, увеличивала значения щелочной фосфатазы в крови, содержание кальция в костной ткани, уменьшалось количество остеокластов в

1мм³ кости. Этидроновая кислота также повышала содержание цинка и меди в костной ткани, средний диаметр трабекулы, Z-показатель при ультразвуковой денситометрии; уменьшала содержание стронция, площадь межтрабекулярного пространства. В результате проведенного лечения у пациентов без психиатрической патологии с хроническим генерализованным пародонтитом, уменьшилось количество тяжелых форм заболевания в 1,8 раза, средней степени тяжести пародонтита – в 2,2 раза, что свидетельствует о высокой эффективности проведенного лечения;

Хронический генерализованный пародонтит средней и тяжелой степени, низкоэнергетические переломы в анамнезе, уровень sRANKL в крови выше 0,130-0,186 нмоль/л и пиридинолина в крови свыше 0,127 – 0,167 пмоль/л, значение ТРКФ свыше 52,33±17,84 – 63,12±14,23 Ед, увеличение оксипролина выше 4,13±0,49 – 5,67±1,02; снижение содержания кальция в кости меньше 20000 мкг/г, цинка менее 170 мкг/г, меди менее 45 мкг/г, увеличение содержания стронция более чем на 15 мкг/г; уменьшение костной плотности менее чем 2,0 г/см³, диаметра костной трабекулы менее чем 170 мкм; Z-показатель ультразвуковой денситометрии более чем на -2,5 SD; снижение оптической плотности нижней челюсти - основные параметры, косвенно указывающие на развитие системного остеопороза. Пациенты с данными изменениями должны быть обследованы двухэнергетической рентгеноденситометрией (DXA). Вне зависимости от полученных результатов, пациентам назначается этидроновая кислота в дозе 5-7 мг/кг массы тела 1 раз в день (утром) за 30 минут до еды, по схеме – 1 месяц приема препарата с последующим 2 месячным перерывом. У пациентов с противопоказаниями к приему этидроновой кислоты назначается Димефосфон 15% раствор курсами по 1 ст. ложке 3 раза в день в течение 14 дней, через месяц курс повторяется. Продолжительность лечения - 1 год.

Введение галоперидола внутривенно в расчетной дозе крысам в 1,5 раза снижало количество щелочной фосфатазы, в 1,4 раза увеличивало количество оксипролина в моче, в 1,4 раза снижало количество кальция, в 1,4 – цинка и в 1,6 раза количество меди в костях, в 2 раза увеличилась площадь межтрабекулярного

пространства, в 2,2 раза уменьшился средний диаметр трабекулы и в 2 раза – толщину кортикального слоя. Введение димефосфона с галоперидолом крысам в эксперименте сохранило на уровне до эксперимента показатели щелочной фосфатазы, общего кальция в крови, оксипролина в моче, содержание стронция, меди и цинка в костной ткани и средний диаметр трабекулы. Прием этидроновой кислоты достоверно сохранил содержание кальция в крови, уровень щелочной фосфатазы и оксипролина в моче у крыс; показатели микроэлементного и гистоморфометрического статуса на уровне контрольной группы (не принимавших галоперидол). Таким образом, экспериментальная коррекция остеопоретического действия галоперидола препаратами димефосфон и этидроновая кислота, оказалась эффективна, с более выраженным компенсаторным эффектом этидроновой кислоты.

В результате проведенного анализа полученных анамнестических, клинических, биохимических, микроэлементных, гистоморфометрических и лучевых показателей была поставлен диагноз «остеопения» 24% пациентов (48 чел.) и 46% - диагноз «остеопороз» (92 чел.). У пациентов с выявленным остеопорозом и остеопенией в 35% случаев был диагностирован хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, в 53% - тяжелой степени. У пациентов без психиатрической патологии с хроническим генерализованным пародонтитом в результате проведенного анализа полученных анамнестических, клинических, биохимических, микроэлементных, гистоморфометрических и лучевых показателей была поставлен диагноз «остеопения» у 12% пациентов (23 чел.) и 7% - диагноз «остеопороз» (14 чел.). У пациентов с выявленным остеопорозом и остеопенией в 27% случаев был диагностирован хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, в 29% - тяжелой степени. Среди пациентов психиатрического стационара с остеопорозом и остеопенией чаще встречаются средние и тяжелые формы пародонтита, чем у пациентов без психиатрической патологии. Развитие генерализованного пародонтита связано с патологией костной ткани только у пациентов, принимающих психотропные

препараты. У пациентов без психиатрической патологии связь пародонтита с остеопорозом остается дискуссионной.

На наш взгляд, на костную ткань челюстей у пациентов психиатрического стационара оказывает влияние два основных фактора – это неудовлетворительная гигиена полости рта и побочные эффекты психотропной терапии, в том числе развивающийся вторичный остеопороз.

Возможно, что у лиц с психическими расстройствами пародонт является своеобразной мишенью не только для пародонтопатогенной микрофлоры, сосудистых и метаболических изменений, но и побочных эффектов длительной терапии нейролептиками. Одновременное влияние разноплановых в патогенетическом отношении факторов приводит, возможно, к формированию замкнутого порочного круга «системные нарушения-пародонтальный очаг инфекции», способного существенно снизить ожидаемый эффект лечения. В связи с этим, особенно важным является одновременная коррекция выявленных нарушений, только скоординированное междисциплинарное взаимодействие позволит улучшить состояние полости рта и костной ткани, снизить нежелательные лекарственные эффекты психотропной терапии. Фармакотерапии при заболеваниях зубочелюстной системы является эффективным методом лечения и необходима для устранения системных нарушений, что способствует улучшению качества жизни пациентов с психиатрической патологией.

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. Внутривентральное 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 провести дополнительные исследования для выявления системного остеопороза – двуэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию 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 Т-показателя ультразвуковой денситометрии менее 1,0 и костной плотности менее 1,0 г/мм³, рекомендуется направить пациента к врачу-специалисту с целью проведения более полного обследования костной ткани;

3. Пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом рекомендуется применять в составе комплексной терапии курс лечения препаратами димефосфон и этидроновая кислота. Этидроновая кислота в дозе 5-7 мг/кг массы тела 1 раз в день (утром) за 30 минут до еды, по схеме – 1 месяц приема препарата с последующим 2 месячным перерывом. У пациентов с противопоказаниями к приему этидроновой кислоты 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 нейрорептическую нагрузку, назначить корректоры гиперпролактинемии; в

составе комплексной терапии не назначать нейролептики с антиконвульсантами, глюкокортикостероидами, антидепрессантами и другими препаратами с доказанным остеопоретическим побочным эффектом.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективные исследования данной темы связаны с разработкой персонифицированного подхода к фармакотерапии психиатрической патологии, с учетом возрастных особенностей пациентов, состояния здоровья и образа жизни. Изучение совместного приема димефосфона с психотропными препаратами, позволит снизить побочный эффект нейролептиков на костную ткань и рекомендовать его широкое применение в психиатрических клиниках. Дальнейшее исследование антирезорбтивного эффекта отечественных препаратов димефосфон и этидроновой кислоты, позволит активно использовать их в медицинской практике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГК – глюкокортикоиды

ЛС – лекарственные средства

КТ – костная ткань

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

ОГК – оссеин-гидроксиапатитовый комплекс

ПТГ – паратиреоидный гормон

СНН – суммарная нейролептическая нагрузка

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

ПИ – пародонтальный индекс

ЩФ – щелочная фосфатаза

ИМТ – индекс массы тела

ТРКФ – тартратрезистентная кислая фосфатаза

ТАД – трициклические антидепрессанты

СИОРЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ФНО – фактор некроза опухоли

CAL - индекс – глубина зубодесневого прикрепления

OPG - остеопротегерин

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, Л.И. К вопросу физического здоровья больных шизофренией в условиях нейролептической терапии / Л.И. Абрамова // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2012. – № 2. – С. 5-9.
2. Анчикова, Л.И. К механизму действия отечественного препарата димефосфона / Л.И. Анчикова, И.Х. Валеева, И.А. Студенцова // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86, № 2. – С. 92-97.
3. Арутюнов, С.Д. Характер поражения пародонта при системной потере минеральной плотности кости / С.Д. Арутюнов, А.Л. Верткин, Н.В. Плескановская // Российский стоматологический журнал. – 2009. – №1. – С. 23-26.
4. Атрушкевич, В.Г. Остеопороз в клинике болезней пародонта. Часть 2. Генерализованный пародонтит и системный остеопороз / В.Г. Атрушкевич // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 48-51.
5. Атрушкевич, В.Г. Остеопороз в клинике болезней пародонта. Часть 1. / В.Г. Атрушкевич // Российский стоматологический журнал. – 2007. – № 5. – С. 42-46.
6. Балмасова, И.П. Микроэкология пародонта. Взаимосвязь локальных и системных эффектов: монография / И.П. Балмасова, В.Н. Царев, О.О. Янушевич [и др.] – Москва: Практическая медицина, 2021. – С. 39-42.
7. Белая, Ж.Е. Роль факторов риска в диагностике остеопороза и принятия решения о назначении терапии. Эффективность бисфосфонатов в лечении остеопороза / Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Н.В. Сосунова // РМЖ. – 2009. – Т. 17, № 10. – С. 706-711.
8. Белиевская, Р.Р. Влияние оссеин-гидроксиапатитного комплекса на метаболизм костной ткани при дентальной имплантации / Р.Р. Белиевская, А.З. Мингазева // Проблемы стоматологии. – 2012. – № 5. – С. 38-42.
9. Беловол, А.Н. Бисфосфонаты в лечении остеопороза / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т. 23, № 5. – С. 75-79.

10. Бердимбетов, Е.А. Состояние полости рта у больных олигофренией / Е.А. Бердимбетов, С.К. Касымов // Актуальные вопросы клинической стоматологии: материалы III съезда стоматологов Казахстана. – Алма-Ата, 1986. – С. 149-150.
11. Большой справочник лекарственных средств / под ред. Л.Е. Зиганшиной, В.К. Лепехина. – Москва: Изд. «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – С.3106-3108.
12. Боровков, Е.И. Характеристика состояния психического здоровья населения Московской области в 2018-2022 гг. / Е.И. Боровков // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2024. – № 5. – С. 668-678.
13. Бурнашева, З.А. Минеральный обмен при моделировании стероидного остеопороза и его коррекция димефосфоном / З.А. Бурнашева, Л.Е. Зиганшина, И.Г. Салихов, И.Х. Валеева // Человек и лекарство: V Российский национальный конгресс. – Москва, 1998. – С.24-56.
14. Бурнашева, З.А. Нарушение минерального обмена при воздействии преднизолоном и его фармакологическая коррекция димефосфоном: специальность 14.00.05 «Внутренние болезни», 14. 00. 25 «Фармакология. Клиническая фармакология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидат медицинских наук / Земфира Ахметзиевна Бурнашева. – Ижевск, 2000. – 20 с.
15. Валеева, И.Х. Сравнительное изучение эффективности димефосфона и ксидифона при индометацин-индуцированной гастропатии у крыс / И.Х. Валеева, А.Ф. Титаренко, Л.Е. Зиганшина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 12. – С. 21-24.
16. Визель, А.О. Новый аспект фармакологического подхода к соединениям фосфора. Димефосфон / А.О. Визель, Р.С. Гараев. – Казань, 2011. – 189 с.

17. Влияние психотропных препаратов на состояние липидного и углеводного обмена у больных / Н.Н. Максимюк, Д.С. Богдашов, В.А. Балясная, М.А. Нематжонов // Вестник НовГУ. – 2022. – № 1. – С. 81-85.
18. Воронина, Н.С. Практикум по анализу данных в социологии в программе SPSS. Учебное пособие / Н.С. Воронина. – Москва, 2024. – С. 112-226.
19. Генерализованный пародонтит и системный остеопороз. Клинико-рентгенологическая оценка. Часть 1 / А.В. Цимбалистов, Г.Б. Шторина, И.А. Гарапач [и др.] // Институт стоматологии. – 2007. – Т. 3, № 36. – С. 98-99.
20. Генерализованный пародонтит и системный остеопороз. Клинико-рентгенологическая оценка. Часть 3 / А.В. Цимбалистов, Г.Б. Шторина, И.А. Гарапач [и др.] // Институт стоматологии. – 2008. – Т. 1, № 38. – С. 80-81.
21. Герк, С.А. Элементный состав костной ткани человека в норме и патологии / С.А. Герк, О.А. Голованова // Вестник Омского университета. – 2015. – № 4. – С. 39-44.
22. Гистоморфометрическая оценка качества альвеолярной кости челюстей у пациентов с остеопеническим синдромом / М.В. Козлова, А.М. Панин, И.В. Бурмистров [и др.] // Стоматология. – 2007. – Т.8. – С. 573-578.
23. Глазунов, А.В. Современные принципы лечения остеопороза / А.В. Глазунов, Е.В. Жилиев // Современная ревматология. – 2008. – № 1. – С. 5-11.
24. Грудянов, А.И. Динамика показателей минерального и кальциевого обмена у женщин с постменопаузальным остеопорозом при включении корректоров минерального обмена в комплексное лечение пародонтита / А.И. Грудянов, О.С. Титова // Пародонтология. – 2010. – №3. – С.9-13.
25. Данилов, В.И. Димефосфон применение в нейрохирургии и неврологии / В.И. Данилов // Поликлиника. – 2008. – № 2. – С. 12-13.
26. Дмитриева, Л.А. Минеральная плотность костной ткани и состояние минерального обмена у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / Л.А. Дмитриева, А.М. Мкртумян, В.Г. Атрушкевич // Стоматология. – 2009. – № 6. – С. 24-29.

27. Ершова, А.К. О применении препарата Ксидифон при нарушении кальциевого обмена / А.К. Ершова // Российский медицинский журнал. – 2010. – Т.18, № 14. – С. 884-886.
28. Ершова, О.Б. Бисфосфонаты в терапии остеопороза. Акцент на алендронат / О.Б. Ершова // РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 24. – С. 1626-1628.
29. Заплахова, Н.Ф. Обмен некоторых микроэлементов при шизофрении: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Москва, 1974. – 24 с.
30. Зиганшина, Л.Е. Сравнительное изучение эффективности димефосфона и ксидифона при стероидном остеопорозе у крыс / Л.Е. Зиганшина, З.А. Бурнашева, И.Х. Валеева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. – Т.63, – № 6. – С. 39-42.
31. Зяблицкая, М.С. Оценка эффективности применения остеотропных препаратов в комплексном лечении генерализованного пародонтита / М.С. Зяблицкая, А.М. Мкртумян, В.Г. Атрушкевич // Лечение и профилактика. – 2013. – № 3. – С. 161-170.
32. Иванова, Г.Г. К вопросу о состоянии полости рта у больных шизофренией: сборник научных трудов аспирантов и ординаторов. – Москва, 1971. – С.72-74.
33. Изучение факторов риска остеопороза и формирование групп риска / О.В. Фаламеева, М.М. Рзаев, Ю.В. Храпова [и др.] // Journal of Siberian Medical sciences. – 2011. – № 6. – С. 13-17.
34. Ильина, Р.Ю. Анализ осложнений травматических переломов у психически больных / Р.Ю. Ильина, Л.Е. Зиганшина // Практическая медицина. – 2013. - №1-2(69). - С.59-63.
35. 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.
36. Ильина, Р.Ю. Информативность системы «полость рта - язык» в диагностике побочных эффектов психотропных средств: специальность 14. 00. 21

«Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Роза Юрьевна Ильина. – Казань, 2008. – 18 с.

37. Ильина, Р.Ю. Причины удаления зубов у пациентов психиатрического стационара / Р.Ю. Ильина, Л.Р. Мухамеджанова // Проблемы стоматологии. – 2023. - №19(3). – С.69-75.

38. Ильина, Р.Ю. Структура заболеваний пародонта у пациентов психиатрического стационара в возрастном аспекте / Р.Ю. Ильина, Л.Р. Мухамеджанова // Проблемы стоматологии. – 2024. - №1. – С.101-106.

39. Иорданишвили, А.К. Причины утраты зубов у взрослых людей разных возрастных групп / А.К. Иорданишвили, А.Г. Слугина, Н.В. Лапина, А.А. Сериков // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 4. – С.82-87.

40. Казакова, А.В. Оценка кальций-фосфорного обмена и маркеров метаболизма костной ткани в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени / А.В. Казакова, М.Н. Гуртовая // Проблемы стоматологии – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 25-29.

41. Караков, К.Г. Оценка результатов комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита у больных, длительно принимающих глюкокортикоиды / К.Г. Караков, Т.Н. Власова, А.В.Оганян, Н.А. Мордасов // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 4, № 22. – С. 15-17.

42. Клинические результаты применения стимулятора репаративного остеогенеза в комплексном лечении генерализованного пародонтита / И.И. Соколова, Т.В. Томилина, Л.В. Воропаева, К.В. Скидан // Український морфологічний альманах. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 137-138.

43. Клинические рекомендации по лечению заболеваний пародонта «Стоматологической Ассоциации России» от 23 апреля 2013 года с изменениями и дополнениями на основании Постановления №15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года. – Москва, 2014. – 8 с.

44. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. – издание 2-ое, дополненное / под редакцией О.М. Лесняк;

коллектив авторов Л.И. Алексеева [и др.]; Российская ассоциация по остеопорозу. – Ярославль: ИПК «Литера», 2020. – 24 с.

45. Клюквин, И.Ю. Лечение повреждений опорно-двигательного аппарата у больных с психическими расстройствами / И.Ю. Клюквин, В.П. Охотский, А.Г. Сувалян [и др.] // Материалы медицинской конференции. Четвертая московская ассамблея «Здоровье столицы». – Москва, 2005. – С. 15-16.

46. Ковалевский, А.М. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы). Часть 1 / А.М. Ковалевский, В.А. Ковалевский // Институт стоматологии. – 2017. – № 4. – С. 88-90.

47. Комплексный план действий в области психического здоровья на 2013-2030 / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2022.

48. Конопля, Е.Е. Остеопороз в стоматологии – предмет академического интереса или вопрос практической медицины? / Е.Е. Конопля // Ортодонтия. – 2007. – № 1. – С. 23-25.

49. Крымова, Т.Г. Основные проблемы исследования характера питания человека на основе результатов анализа элементного состава костной ткани / Т.Г. Крымова, В.В. Колкутин, М.В. Добровольская // ПЭМ. – 2007. – № 2. – С. 40-44.

50. Луханина, Т.В. Состояние полости рта у больных с психической патологией / Т.В. Луханина, Ф.Ю. Даурова, М.С. Артемьева // Материалы XIII международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. – Санкт-Петербург, 2008. – С. 252-253.

51. Лямец, Л.Л. Методика описательного статистического анализа номинальных признаков в выборках малого объема, полученных в результате фармакологических исследований / Л.Л. Лямец, А.В. Евсеев // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – № 2. – С. 18-25.

52. Мазаева, Н.А. Риски и преимущества применения атипичных антипсихотиков в психиатрии (по данным зарубежных публикаций последних лет) / Н.А. Мазаева // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 5. – С.14-23.

53. Максимовский, Ю.М. Состояние тканей пародонта у больных с нарушением психики / Ю.М. Максимовский // Dental Forum. – 2009. – № 2. – С. 50-54.
54. Максуюков, С.Ю. Иммунологические механизмы развития и прогрессирования остеорезорбции при периодонтальных поражениях / С.Ю. Максуюков, Т.В. Гайворонская, В.А. Проходная // Институт стоматологии. – 2014. – № 1. – С. 100-102.
55. Малышев, В.Г. Применение димефосфона в медицине / В.Г. Малышев, И.В. Федосейкин. – Москва: Наука, 2008. – С. 84-85.
56. Матушевска, А. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось у мужчин с шизофренией / А. Матушевска, К. Ковальски, Т. Томкальски [и др.] // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, № 7. – Р. 64-92.
57. Метаболические нарушения при лечении больных шизофренией / С.Н. Мосолов, П.В. Рывкин, О.В. Сердитов [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 15. – С. 1028-1039.
58. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии / С.Н. Мосолов, П.В. Рывкин, О.В. Сердитов [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75-90.
59. Микроциркуляторные изменения в надкостнице и в костной ткани у крыс с экспериментальным остеопорозом / А.В. Файтельсон, О.С. Гудырев, М.В. Покровский, Г.М. Дубровин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – №1-2. – С. 179-181.
60. Миннулина, И.Р. Механизмы торможения димефосфоном процессов активации тромбоцитов: специальность 03.00.04 «Биохимия», 14.00.25 «Фармакология»: автореферат на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Изида Ренатовна Минуллиная. – Казань, 1998. – 20 с.
61. Михайлова, Н.А. Применение бисфосфонатов в терапии минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек: обзор / Н.А. Михайлова // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 44. – С. 40-44.

62. Мордасов, Н.А. Сравнительное исследование двух антирезорбтивных препаратов с разным механизмом действия при лечении хронического генерализованного пародонтита на фоне вторичного остеопороза / Н.А. Мордасов, И.В. Иванюта // Научный альманах. – 2016. – № 5. – С. 319-323.
63. Муралева, Н.А. Влияние алендроната натрия на состояние костной ткани преждевременно стареющих крыс *Oxys* / Н.А. Муралева, М.А. Садовой, Н.Г. Колосова // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 1. – С. 143-146.
64. Мухамеджанова, Л.Р. Генерализованный пародонтит и системный (вторичный) остеопороз / Л.Р. Мухамеджанова // Стоматология для всех. – 2005. – № 4. – С. 16-18.
65. Мухамеджанова, Л.Р. Метаболическая терапия в пародонтологии / Л.Р. Мухамеджанова // Медицинская сестра. – 2006. – № 4. – С. 18.
66. Мухамеджанова, Л.Р. Способ диагностики генерализованного пародонтита / Л.Р. Мухамеджанова, И.А. Латфуллин. Патент РФ №2004100478. – 2004.
67. Новиков, П.В. Применение активных метаболитов витамина D и ксидифона для коррекции фосфорно-кальциевого метаболизма у детей с синдромом мальабсорбции / П.В. Новиков, В.С. Кокиашвили, Э.А. Юрьева // Остеопороз. – 2013. – №3. – С. 18-35.
68. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) / О.М. Лесняк, И.А. Баранова, К.Ю. Белова [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, №1. – С.155-168.
69. Остеопороз. Руководство для врачей / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 231-233.
70. Островская, В.Ф. Влияние димефосфона на локальный перекисный статус при воспалении пародонта у лиц пожилого возраста / В.Ф. Островская // Забайкальский медицинский вестник. – 2008. – №1. – С. 3-5.

71. Островская, Л.Ю. Лечение хронического генерализованного пародонтита у женщин в постменопаузе / Л.Ю. Островская, А.И. Ханина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 11. – С. 69–73.
72. 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.
73. Поворознюк, В.В. Остеопороз и заболевания пародонта / В.В. Поворознюк, И.П. Мазур // Пародонтология. – 2005. – № 3. – С. 14-19.
74. Погожева, А.В. Значение макро - и микроэлементов пищи в оптимизации минеральной плотности костной ткани/ А.В. Погожева // Consilium Medicum. – 2015. – № 2. – С. 61-64.
75. Полуэктов, М.Г. Возможности применения препарата димефосфон в неврологии и нейрохирургии / М.Г. Полуэктов, И.Г. Подымова, В.Л. Голубев // Доктор.Ру. – 2015. – № 5-6. – С. 5-10.
76. Расулова, М.А. Частота встречаемости воспалительных заболеваний пародонта у психически больных / М.А. Расулова // Биомедицина (Баку). – 2017. – № 3. – С. 46-51.
77. Риск заболеваний пародонта у больных с остеопенией и остеопорозом / С.Д. Арутюнов, А.В. Наумов, Д.Р. Кутушева [и др.] // Клиническая геронтология. – 2010. – Т. 16, № 3-4. – С. 26-31.
78. Рожинская, Л.Я. Диагностика и лечение остеопороза/ Л.Я. Рожинская // Клиническая геронтология. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 37-46.
79. Рупасова, Н.В. Особенности состояния тканей полости рта у больных психозами: специальность 14.00.21: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Надежда Васильевна Рупасова. – Пенза, 1998. – 28 с.
80. Сетко, А. Г. Кинетика тяжелых металлов в волосах и костной ткани населения урбанизированных территорий / А.Г. Сетко // Вестник ОГУ. – 2004. Вып. Биоэлементология. – С. 78-79.

81. Скворцов, В.В. Применение бисфосфонатов в лечении системного остеопороза / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко // Медицинский алфавит. – 2016. – Т.1, №10. – С. 10-12.
82. Спевак, Е.М. Бисфосфонатные некрозы челюстей: современное состояние проблемы / Е.М. Спевак, А.Н. Цымбал // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т.98, № 1. – С. 91-95.
83. Сунцова, И.В. Состояние полости рта у умственно отсталых детей // Современные вопросы стоматологии. Материалы 12-ой межрегиональной научно-практической конференции стоматологов. – Ижевск, 2000. – С. 11-12.
84. Тимофеева, Л.В. Особенности микроэлементного состава биосубстратов у больных генерализованным пародонтитом / Л.В. Тимофеева // Казанский медицинский журнал. – 2009. – № 6. – С. 849-850.
85. Усова, Н.Ф. Воспалительные заболевания пародонта: патогенез, принципы комплексного лечения / Н.Ф. Усова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 116, № 1. – С. 141-144.
86. Хышиктуев, Б.С. Влияние димефосфона на гемодинамику пародонта у пожилых лиц при хроническом генерализованном пародонтите / Б.С. Хышиктуев, В.Ф. Островская // Клиническая геронтология. – 2008. – № 7. – С. 9-11.
87. Цепов, Л.М. Пародонтит: локальный очаг серьезных проблем (обзор литературы) /Л.М. Цепов, Е.Л. Цепова, А.Л. Цепов // Пародонтология. – 2014. – № 3. – С. 3-6.
88. Цигика, О.И. Клиническое наблюдение остеонекроза челюсти после приема препарата золендроновой кислоты / О.И. Цигика // Новообразование. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 33-37.
89. Цифровая диагностика практически здорового пародонта на трехмерной реконструкции конусно-лучевого компьютерного томографа / Г.И. Ронь, Т.М. Еловикова, Л.В. Уварова, М.А. Чибисова // Проблемы стоматологии. – 2015. № 3-4. – С.32-37.

90. Юлдашев, О.Т. Состояние полости рта у больных шизофренией / О.Т. Юлдашев // Материалы научно-практической конференции съезда стоматологов Узбекистана. – Ташкент, 1986. – С. 224-225.
91. A disproportionality analysis of antipsychotic-induced hyperprolactinemia based on FDA adverse event reporting system / M. Song, D. Li, J. Peng, N. Wang, M. Zhang, X.L. Ren // *Int J Clin Pharmacol Ther.* – 2024. - Vol.62, №12. – P.543-552.
92. A comparison of the effect of risedronate and etidronate on lumbar bone mineral density in Japanese patients with osteoporosis: a randomized controlled trial / M. Fukunaga, K. Kushida, H. Kishimoto [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2002. – Vol. 13, № 12. – P. 971-979.
93. A meta-analysis of emotional disorders as possible risk factors for chronic periodontitis / F. Liu, Y.F. Wen, Y. Zhou [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97. – P. 114-134.
94. A predisposition for allergies predicts subsequent hypertension, dyslipidemia, and diabetes mellitus among patients with schizophrenia or bipolar disorder: a nationwide longitudinal study / M.H. Chen, C.T. Li, W.C. Lin [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2014. – Vol. 159, № 1. – P. 171-175.
95. A strategy for the management of elderly women with primary hyperparathyroidism: a comparison of etidronate therapy with parathyroidectomy/ T. Horiuchi, T. Onouchi, J. Inoue [et al.] // *Gerontology.* – 2002. – Vol.48, Issue 2. – P. 103-108.
96. Aaseth, J. Osteoporosis and trace elements--an overview / J. Aaseth, G. Boivin, O. Andersen // *J. Trace. Elem. Med. Biol.* – 2012. – Vol. 26, № 2-3. – P. 149-52.
97. Agarwal, N. Prevalence of previous bone fracture in a schizophrenic population / N. Agarwal // *European Psychiatry.* – 2010. – Vol. 25. – P. 1076-1076.
98. Alcohol and psychotropic drugs: risk factors for orthostatic hypotension in elderly fallers / C. Gaxatte, E. Faraj, O. Lathuillier [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2017. - Vol.31, № 4. – P.299-304.
99. Altindag, O. Relation of cortisol levels and bone mineral density among

premenopausal women with major depression / O. Altindag, A. Altindag, M. Asoglu // *Int. J. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 61. – P. 416-420.

100. An assessment of periodontal health in patients with schizophrenia and taking antipsychotic medication / A. Eltas, S. Kartalcı, S.D. Eltas [et al.] // *Int. J. Dent. Hyg.* – 2013. – Vol. 11, № 2. – P. 78-83.

101. An overview on the correlation between blood zinc, zinc intake, zinc supplementation and bone mineral density in humans / M. Rondanelli, G. Peroni, C. Gasparri [et al.] // *Acta. Ortop. Mex.* – 2021. – Vol. 35, № 2. – P. 142-152.

102. Andrade, C. Prolactin-raising and prolactin-sparing antipsychotic drugs and the risk of fracture and fragility fracture in patients with schizophrenia, dementia, and other disorders / C. Andrade // *J. Clin. Psychiatry.* – 2023. – Vol. 84, № 1 – P. 23f14790.

103. Antipsychotic medications and dental caries in newly diagnosed schizophrenia: A nationwide cohort study / K.F. Hu, Y.H. Chou, Y.H. Wen [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2016. – Vol. 245. – P. 45-50.

104. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems / A. Mukundan, G. Faulkner, T. Cohn, G. Remington // *Intervention Review.* – 2010.

105. Antipsychotic use and risk of low-energy fractures in people with schizophrenia: a nationwide nested case-control study in Finland / M. Solmi, M. Lähteenmies, C.U. Correll [et al.] // *Schizophr. Bull.* – 2023. – Vol. 49, № 1. – P. 78-89.

106. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia inhibits the hypothalamo-pituitary-gonadal axis and reduces bone mineral density in male patients with schizophrenia / T. Kishimoto, K. Watanabe, N. Shimada [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69, № 3. – P. 385-391.

107. Araújo, MM. Association between depression and periodontitis: a systematic review and meta-analysis / M.M. Araújo, C.C. Martins, L.C. Costa [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2016. – Vol. 43. – P. 216–228.

108. Arikan, F. C-telopeptide pyridinoline crosslinks of type I collagen, soluble RANKL, and osteoprotegerin levels in crevicular fluid of dental implants with peri-

implantitis: a case-control study / F. Arikian, L. Buduneli, DF Lappin // *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 282-289.

109. Arnaiz, A. Oral health and the symptoms of schizophrenia / A. Arnaiz, M. Zumárraga, I. Díez-Altuna [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2011. – Vol. 188, № 1. – P. 24-28.

110. Association between bone trace elements and osteoporosis in older adults: a cross-sectional study / S. Lin, F. Yang, M. Ling, Y. Fan // *Ther. Adv. Musculoskelet Dis.* – 2022. – Vol. 14. – P. 175-197.

111. Association of alcohol and bone mineral density dependent on type of alcohol consumed / A. Peel, D. Jesudason, S. Martin, G. Wittert // *J. Bone. Miner. Metab.* – 2023. – Vol. 41, № 5. – P. 702-713.

112. Association of lithium treatment with the risk of osteoporosis in patients with bipolar disorder / O. Köhler-Forsberg, C. Rohde, A.A. Nierenberg, S.D. Østergaard // *JAMA Psychiatry.* – 2022. – Vol. 79, № 5. – P. 454-463.

113. Battaglino, R. Fluoxetine treatment increases trabecular bone formation in mice/ R. Battaglino, M. Vokes, U. Schulze-Spate // *J. Cell. Biochem.* – 2007. – Vol. 100. – P. 1387-1394.

114. Bell, J.M. Interventions to prevent and treat corticosteroid-induced osteoporosis and prevent osteoporotic fractures in Duchenne muscular dystrophy / J.M. Bell, M.D. Shields, J. Watters, A. Hamilton // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – № 1. – CD010899.

115. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis / J. Homik, A. Cranney, B. Shea [et al.] // *The Cochrane database of Systematic Reviews.* – 1999. – Vol. 26, № 5. – P. 1148-1157.

116. Boivin, G. Strontium ranelate--a promising therapeutic principle in osteoporosis / G. Boivin, A. Doublier, D. Farlay // *J. Trace. Elem. Med. Biol.* – 2012. – Vol. 26, № 2-3. – P. 153-156.

117. Bone health and osteoporosis: A report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Department of health and human Services, Office of the Surgeon General. – 2004.

118. Bone loss biomarkers associated with peri-implantitis. A cross-sectional study / M. Rakic, V. Lekovic, N. Nikolic-Jakoba [et al.] // Clin. Oral. Implants. Res. – 2012. – Vol. 4. – P. 1233-1245.
119. Bone mineral density and its relationship to prolactin levels in patients taking antipsychotic treatment / O.D. Howes, M.J. Wheeler, V. O'Keane [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 259-261.
120. Bras, J. Radiographic interpretation of the mandibular angular cortex. A diagnostic tool in metabolic bone loss. Part I: Normal bone/ J. Bras, C.P. Van Ooij, L. Abraham-Inpijin // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. – 1982. – Vol. 53. – P. 541-545.
121. Ceylan, M.N. Is zinc an important trace element on bone-related diseases and complications? A meta-analysis and systematic review from serum level, dietary intake, and supplementation aspects / M.N. Ceylan, S. Akdas, N. Yazihan // Biol. Trace. Elem. Res. – 2021. – Vol. 199, № 2. – P. 535-549.
122. Chakkalakal, D. Alcohol-induced bone loss and deficient bone repair / D. Chakkalakal // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2005. – Vol. 29. – P. 2077-2090.
123. Citrome, L. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis / L. Citrome // J. Psychopharmacol. – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 90-97.
124. Classical and atypical neuroleptics, and bone mineral density, in patients with schizophrenia / M. Bilici, H. Cakirbay, M. Guler, M. Tosun // Int. J. Neurosci. – 2002. – Vol. 112, № 7. – P. 817-828.
125. Clinical and biological outcomes of prolonged treatment with haloperidol in schizophrenia / M. Mutică, I. Marinescu, F. Militaru, M.C. Pîrlog // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2016. – 57, № 2. – P. 477-481.
126. Clinical attachment loss, systemic bone density, and subgingival calculus in postmenopausal women / R.M. Brennan, R.J. Genco, K.M. Hovey [et al.] // J. Periodontol. – 2007. – Vol. 78. – P. 2104-2111.
127. Current use of bone turnover markers in the management of osteoporosis / J.P. Brown, A. Don-Wauchope, P. Douville [et al.] // Clin. Biochem. – 2022. – Vol. 109. – P. 1-10.

128. Dargent-Molina, P. In elderly women weight is the best predictors of a very low bone mineral density: evidence from the EPIDOS study / P. Dargent-Molina, F. Poitiers, G. Breart // *Osteoporos Int.* – 2000. – № 11. – P. 881-888.
129. DeBaz, C. Periodontitis impacts quality of life in postmenopausal women / C. DeBaz, H. Shamia, J. Hahn, S. Mithani // *Climacteric.* – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. 637-642.
130. Depression, antidepressants and bone mineral density in a population-based cohort / B. Mezuk, W.W. Eaton, S.H. Golden [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 63, № 12. – P. 1410-1415.
131. Diabetes Care / American diabetes association. American psychiatric association. American association of clinical endocrinologists. North American association for the study of obesity. – 2004. – Vol. 127. – P. 596–601.
132. Do patients with osteoporosis have an increased prevalence of periodontal disease? A cross-sectional study / E.J. Marjanovic, H.N. Southern, P. Coates [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2013. – Vol. 24, № 7. – P. 1973-1979.
133. Dodd, D.Z. The relationship between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease / D.Z. Dodd, D.J.J. Rowe // *Dent. Hyg.* – 2013. – Vol. 87, № 6. – P. 336-344.
134. Drug-induced osteoporosis and mechanisms of bone tissue regeneration through trace elements / N.S.D. Costa, L.S. Lima, M.E.A. Galiciolli [et al.] // *J. Trace. Elem. Med. Biol.* – 2024. – Vol. 84. – P. 127-446.
135. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial / M.L. Rocha, J.M. Malacara, F.J. Sanchez-Marin [et al.] // *J. Periodont.* – 2004. – Vol. 75, № 12. – P. 1579–1585.
136. Effect of consumption of fatty acids, calcium, vitamin D and boron with regular physical activity on bone mechanical properties and corresponding metabolic hormones in rats / M.R. Naghii, Y. Ebrahimpour, P. Darvishi [et al.] // *Indian. J. Exp. Biol.* – 2012. – Vol. 50, № 3. – P. 223-231.
137. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 3 year followup / S.

Sato, Y. Ohosone, A. Suwa [et al.] // J. Rheumatol. – 2003. – Vol. 30, № 12. – P. 2673-2679.

138. Effect of low-dose alendronate treatment on bone mineral density and bone turnover markers in Chinese postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis / M. Li, Z.L. Zhang, E.Y. Liao, D.C. Chen // Menopause. – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 72-78.

139. Effects of clozapine and haloperidol treatment on plasma concentrations of androgen hormones and androgendependent organ changes in rats. Indian / A. Samadi, S.Y. Isikhan, M.H.K. Ansari [et al.] // J. Pharmacol. – 2019. – Vol. 51, № 4. – P. 269-275.

140. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia / A.M. Meaney., S. Smith, O.D. Howes [et al.] // Br. J. Psychiatry. – 2004. – Vol. 184. – P. 503-508.

141. Elenitza, I.M. Endocrinologic adverse effects of psychotropic drugs / I.M. Elenitza // Vertex. – 2005. – Vol. 16, № 59. – P. 43-48.

142. Esfahanian, V. Relationship between osteoporosis and periodontal disease: review of the literature / V. Esfahanian, M.S. Shamami, M.S. Shamami // J. Dent. (Tehran). – 2012. – № 9. – P. 256-264.

143. Estrugo-Devesa, A. Osteoporosis and oral diseases / A. Estrugo-Devesa, C. Gómez-Vaquero, J. López-López // Med. Clin. (Barc). – 2013. – Vol. 140, № 4. – P. 169-174.

144. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women / G.A. Wells, A. Cranney, J. Peterson [et al.] // Cochrane Database. Syst. Rev. – 2008. – Vol. 23: CD003376.

145. Evaluation of correlation between salivary calcium, alkaline phosphatase and osteoporosis. A prospective, comparative and observational study / M.K. Saha, P. Agrawal, S.G. Saha, V. Vishwanathan // J. Clin. Diagn. Res. – 2017. – Vol. 11, № 3. – P. 63-66.

146. Evaluation of the association between periodontal parameters, osteoporosis and osteopenia in post menopausal women / A. Moeintaghavi, M. Pourjavad, S. Dadgar, N.S. Tabbakh // J. Dent. (Tehran). – 2013. – Vol. 10, № 5. – P. 443-448.

147. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology / B. Bolea-Alamañac, D.J. Nutt, M. Adamou [et al.] // British Association for Psychopharmacology. – J. Psychopharmacol. – 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 179-203.

148. Fluegge, K. Correspondence: periodontal health among non-hospitalized chronic psychiatric patients in mangaluru City-India / K. Fluegge // J. Clin. Diagn. Res. – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 11-35.

149. Fric, M. Plasma prolactin level and incidence of adverse Endocrinologic effects during therapy with atypical neuroleptics / M. Fric, G. Laux // Psychiatr Prax. – 2003. – Vol. 30, № 2. – P. 97-101.

150. Gaffney-Stomberg, E. The impact of trace minerals on bone metabolism / E. Gaffney-Stomberg // Biol. Trace. Elem. Res. – 2019. – Vol. 188, № 1. – P. 26-34.

151. Genetically predicted causal associations between periodontitis and psychiatric disorders / S. Tong, Y. Lyu, W. Huang [et al.] // BMJ Ment. Health. – 2023. – Vol. 26, № 1. – P. 300-864.

152. Haddad, P.M. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management / P.M. Haddad, A. Wieck // Drugs. – 2004. – Vol. 64. – P. 2291–2314.

153. Halbreich, U. Osteoporosis, schizophrenia and antipsychotic: the need for a comprehensive multifactorial evaluation / U. Halbreich // CNS Drugs. – 2007. – Vol. 21, № 8. – P. 641-657.

154. Herran, A. Increased bone remodeling in first-episode major depressive disorder / A. Herran, J. Amado, M. Garcia-Unzueta // Psychosom Med. – 2000. – Vol. 62. – P. 779-782.

155. High throughput, quantitative analysis of human osteoclast differentiation and activity / N.A. Diepenhorst, C.J. Nowell, P. Rueda, K. Henriksen // *Anal. Biochem.* – 2017. – Vol. 591. – P. 51-56.
156. History of etidronate / N.B. Watts, C.H. Chesnut, H.K. Genant [et al.] // *Bone.* – 2020. – Vol. 134. – P. 115-222.
157. Howard, L. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia / L. Howard, G. Kirkwood, M. Leese // *Br. J. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 190. – P. 129-134.
158. Howes, O.D. Comment on hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia / O.D. Howes, S. Smith, K.J. Aitchison // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2004. – Vol. 20, № 10. – P. 1649.
159. Hummer, M. Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia / M. Hummer, J. Huber // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2004. – Vol. 20, № 2. – P. 189-197.
160. Hyperprolactinemia and bone / L. Di Filippo, M. Doga, E. Resmini, A. Giustina // *Pituitary.* – 2020. – Vol. 23. – P. 314–321.
161. Ioachimescu, A. Etidronate: what is its place in treatment of primary osteoporosis and other demineralizing diseases today? / A. Ioachimescu, A. Licata // *Curr. Osteoporos Rep.* – 2007. – Vol. 5, № 4. – P. 165-169.
162. Is there an association between depression and periodontitis? A birth cohort study / G.G. Nascimento, M.T. Gastal, F.R.M. Leite [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2019. – Vol. 46. – P. 31–39.
163. Jeffcoat, M.K. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone / M.K. Jeffcoat // *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* – 2006. – Vol. 21, № 3. – P. 349–353.
164. Kahl, K. Bone mineral density, markers of bone turnover, and cytokines in young women with borderline personality disorder with and without comorbid major depressive disorder / K. Kahl, S. Rudolf, B. Stoeckelhuber // *Am. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 168-174.
165. Kapoor, D. Smoking and hormones in health and endocrine disorders / D.

Kapoor, T. Jones // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 152. – P. 491-499.

166. Kapur, S. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis / S. Kapur, P. Seeman // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 360–369.

167. Katherine, J. Trabecular bone loss after administration of the second-generation antipsychotic risperidone is independent of weight gain / J. Katherine, I. Dick-de-Paula // *Bone.* – 2012. – Vol. 50, № 2. – P. 490–498.

168. Kawamura, H. Inhibitory effect of chlorpromazine on RANKL-induced osteoclastogenesis in mouse bone marrow cells / H. Kawamura, M. Arai, A. Togari // *J Pharmacol Sci.* – 2011. - Vol.117, № 1. – P.54-62.

169. Kherani, R.B. Long-term tolerability of the bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis: a comparative review / R.B. Kherani, A. Papaioannou, J.D. Adachi // *Drug Saf.* – 2002. – Vol. 25, № 11. – P. 781-790.

170. Kinjo, M. Bone mineral density in subjects using nervous system-active medications / M. Kinjo, S. Setoguchi, D.H. Solomon // *Am. J Med.* – 2005. – Vol. 118, № 12. – P. 1414-1480.

171. Kinon, B.J. Prevalence of hyperprolactinaemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medication or Risperidone / B.J. Kinon, J.A. Gilmore, H. Liu // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003. – Vol. 28. – P. 55-68.

172. Korpelainen, R. Lifelong risk factors for osteoporosis and fractures in elderly women with low body mass index-a population-based study / R. Korpelainen, J. Korpelainen, J. Heikkinen // *Bone.* – 2006. – Vol. 39. – P. 385-391.

173. Lean, M. Schizophrenia and osteoporosis / M. Lean, G. Smedt // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 31-35.

174. Leptin-dependent serotonin control of appetite: temporal specificity, transcriptional regulation, and therapeutic implications / V.K. Yadav, F. Oury, K.F. Tanaka, T. Thomas // *Exp. Med.* – 2011. – Vol. 208. – P. 41–52.

175. Levels of prolactin and testosterone and associated sexual dysfunction and breast abnormalities in men with schizophrenia treated with antipsychotic medications /

B. Redman, C. Kitchen, K.W. Johnson [et al.] // J. Psychiatr. Res. – 2021. – Vol. 143. – P. 50–53.

176. Liu-Seifert, H. Osteopenia associated with increased prolactin and aging in psychiatric patients treated with prolactin-elevating antipsychotics / H. Liu-Seifert, B.J. Kinon, S. Lamberson // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1032. – P. 297-298.

177. Long-term use of fluoxetine accelerates bone loss through the disruption of sphingolipids metabolism in bone marrow adipose tissue / H. Zhang, K. Li, Y. Zhao [et al.] // Transl Psychiatry. – 2020. - Vol.10, №1. – P.138-152.

178. Low bone mass is a risk factor in periodontal disease-related tooth loss in patients with intellectual disability / Y. Numoto, T. Mori, S. Maeda [et al.] // Open. Dent. J. – 2013. – № 7. – P. 157-161.

179. Low serum levels of zinc, copper, and iron as risk factors for osteoporosis: a meta-analysis / J. Zheng, X. Mao, J. Ling [et al.] // Biol. Trace. Elem. Res. – 2014. – Vol. 160, № 1. – P. 15-23.

180. Mahdavi-Roshan, M. Copper, magnesium, zinc and calcium status in osteopenic and osteoporotic post-menopausal women / M. Mahdavi-Roshan, M. Ebrahimi, A. Ebrahimi // Clin. Cases. Miner. Bone. Metab. – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 18-21.

181. Mandibular growth following implant restoration: does Wolff's law apply to residual ridge resorption? / M.S. Reddy, N.C. Geurs, I.C Wang [et al.] // Int. J. Periodontics. Restorative. Dent. – 2002. – Vol. 22, № 4. – P. 315–321.

182. Meaney, A.M. Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables / A.M. Meaney, V. O'Keane // Schizophr. Res. – 2007. – Vol. 93, № 1-3. – P. 136-143.

183. Meaney, A.M. Reduced bone mineral density in patients with schizophrenia receiving prolactin raising antipsychotic medication / A.M. Meaney, V. O'Keane // J. Psychopharmacol. – 2003. – Vol. 17, № 4. – P. 455-458.

184. Medication impact on oral health in schizophrenia / L. Urien, N. Jauregizar, U. Lertxundi [et al.] // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. – 2024. – Vol. 29, № 1. – P. 51-57.

185. Meyer, J.M. Bone mineral density in male schizophrenia patients: a review / J.M. Meyer, D. Lehman // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 18, № 1. – P. 43-48.
186. Mikosch, P. Alcohol and bone / P. Mikosch // *Wien. Med. Wochenschr.* – 2014. – Vol. 164, № 1-2. – P. 15-24.
187. Misra, M. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism / M. Misra, G.I. Papakostas, A. Klibanski // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65, № 12. – P. 1607-1618.
188. Morales-Chávez, M.C. Prevalence of bucco-dental pathologies in patients with psychiatric disorders / M.C. Morales-Chávez, Y.M. Rueda-Delgado, D.A. Peña-Orozco // *J. Clin. Exp. Dent.* – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 7-11.
189. Naidoo, U. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents / U. Naidoo, D.C. Goff, A. Klibanski // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003. – № 2. – P. 97-108.
190. Nasrallah, H.A. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles / H.A. Nasrallah // *Molecular psychiatry.* – 2008. – Vol. 13 – P. 27-35.
191. Negative impacts of psychiatric medications on oral health: a literature review / H. Abed, Y. Ezzat, L. Alsaadawi [et al.] // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15, № 12. – P. 49915.
192. Neuropsychological and conditioned blocking performance in patients with schizophrenia: assessment of the contribution of neuroleptic dose, serum levels and dopamine D2-receptor occupancy / R.D. Oades, M.L. Rao, S. Bender [et al.] // *Behav. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 11, № 3-4. – P. 317-330.
193. Nielsen, L.R. Drugs with side effects affecting calcium homeostasis, bone metabolism and risk of fractures / L.R. Nielsen, P. Vestergaard, L. Mosekilde // *Ugeskr Laeger.* – 2005. – Vol. 167, № 9. – P. 1026-1030.
194. O'Keane, V. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? / V. O'Keane, A.M. Meaney // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 26-31.

195. O'Keane, V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia / V. O'Keane // *Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 70-75.
196. Omi, M. Roles of osteoclasts in alveolar bone remodeling / M. Omi, Y. Mishina // *Genesis.* – 2022. - Vol.60, №8-9. – P.1-18.
197. Oral health of psychiatric in-patients in Hong Kong / W.K. Tang, F.C. Sun, G.S. Ungvari, D. O'Donnell // *Int. J. Soc. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 50, № 2. – P. 186-191.
198. Oral health perception and plight of patients of schizophrenia / D. Agarwal, A.B.C. M. Kumar, V. Kumar, S. Sethi // *Int. J. Dent. Hyg.* – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 121-126.
199. Oral health treatment habits of people with schizophrenia in France: A retrospective cohort study / F. Denis, K. Goueslard, F. Siu-Paredes [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 3. – P. 229-946.
200. Osteocyte RANKL drives bone resorption in mouse ligature-induced periodontitis / M. Kittaka, T. Yoshimoto, ME. Levitan [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2023. - Vol. 38, №10. – P.1521-1540.
201. Osteoporosis after combined use of a neuroleptics and antidepressants / G. Laekeman, L. Zwaenepoel, J. Reyntens [et al.] // *Pharm. Word. Sci.* – 2008. – Vol. 30, № 5. – P. 613-616.
202. Osteoporosis and low bone mass among schizophrenia and bipolar disorder: A cross-sectional study with newly diagnosed, drug-naïve subjects / S. Li, X. Chen, Y. Qiu [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2024. – Vol. 348. – P. 297-304.
203. Osteoporosis and periodontitis: Is there a possible link? / S.S. Aspal, V.S. Shetty, P.G. Parab, G. Nagappa// *Indian. J. Dent. Res.* – 2014. – Vol. 25, № 3. – P. 316-320.
204. Osteoporosis in patients with schizophrenia / M. Hummer, P. Malik, W. Rudolf [et al.] // *American. J. of Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 162-167.
205. Osteoporosis, jawbones and periodontal disease / R. Guiglia, O. Di Fede, L. Lo Russo, D. Sprini // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* – 2013. – Vol. 18. – P. 93-99.

206. Otomo-Corgel, J. Osteoporosis and osteopenia: Implications for periodontal and implant therapy/ J. Otomo-Corgel // *Periodontol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 111-139.

207. Palomo, L. Is long-term bisphosphonate therapy associated with benefits to the periodontium in postmenopausal women? / L. Palomo, M.C. Buencamino-Francisco, J.J. Carey // *Menopause.* – 2011. – Vol. 18, № 2. – P. 164-170.

208. Pappagallo, M. The effect of atypical antipsychotic agents on prolactin levels in children and adolescents / M. Pappagallo, R. Silva // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 14, № 3. – P. 359-371.

209. Periodontal conditions in elderly men with and without osteoporosis or osteopenia / I. Shum, P.C. Leung, A. Kwok [et al.] // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81. – P. 1396-1402.

210. Periodontal disease and effects of antipsychotic medications in patients newly diagnosed with schizophrenia: a population-based retrospective cohort / K.F. Hu, P.S. Ho, Y.H. Chou [et al.] // *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* – 2019. – Vol. 17. – P. 29-49.

211. Periodontal disease and emotional disorders: a meta-analysis / D.X. Zheng, X.N. Kang, Y.X. Wang [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2021. – Vol. 48. – P. 180–204.

212. Periodontitis and osteoporosis / M. Straka, M. Straka-Trapezanlidis, J. Deglovic, I. Varga // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2015. – Vol. 36, № 5. – P. 401-406.

213. Periodontitis and osteoporosis: A systematic review / M.Á. Martínez-Maestre, C. González-Cejudo, G. Machuca [et al.] // *Climacteric.* – 2010. – Vol. 13. – P. 523-529.

214. Physical health monitoring of patients with schizophrenia / S.R. Marder, S.M. Essock, A.L. Miller [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161. – P. 1334–1349.

215. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis / S. Jabbar, J. Drury, J. Fordham [et al.] // *J. Periodont. Res.* – 2011. – Vol. 46. – P. 97-104.

216. Population-based study of the effectiveness of bone-specific drugs in reducing the risk of osteoporotic fracture / S. Perreault, A. Dragomir, Y. Moride [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug. Saf.* – 2008. – Vol. 17, № 3. – P. 248-259.

217. Positive effect of etidronate therapy is maintained after drug is terminated in patients using corticosteroids / J.P. Brown, W.P. Olszynski, A. Hodsman [et al.] // *J. Clin. Densitom.* – 2001. – Vol. 4, № 4. – P. 363-371.

218. Prolactin levels influenced by antipsychotic drugs in schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis / S. Sifakis, K. Zhuo, D. Zhu [et al.] // *Schizophr Res.* – 2021. – Vol. 237. – P. 20-25.

219. Raska, O. Bone metabolism: a note on the significance of mouse models / O. Raška, K. Bernášková, I. Raška // *Physiol. Res.* – 2009. – Vol. 58. – P. 459-471.

220. Ringe, J.D. Treatment of osteoporosis in men with fluoride alone or in combination with bisphosphonates / J.D. Ringe, L.C. Rovati // *Calcif. Tissue. Int.* – 2001. – Vol. 69, № 4. – P. 252-255.

221. Risperidone, but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients / D. Becker, O. Liver, R. Mester, M. Rapoport // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64, № 7. – P. 761-766.

222. Rusgis, M.M. Guidance on the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia when switching the antipsychotic is not an option / M.M. Rusgis, A.Y. Alabbasi, L.A. Nelson // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* – 2021. – Vol. 78, № 10. – P. 862-871.

223. Schizophrenics Have Increased Rate of Bone Fractures. 18th European Congress of Psychiatry. – Munich (Germany), 2010. – P. 23-25.

224. Sex- and age-specific incidence of fractures in mental illness: a historical, population-based cohort study / K.M. Abel, H.F. Heatlie, L.M. Howard, R.T. Webb / *J. Clin. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69, № 9. – P. 1398-403.

225. Shalaby, R. The effect of antipsychotic medication and the associated hyperprolactinemia as a risk factor for periodontal diseases in schizophrenic patients: a cohort retrospective study / R. Shalaby, A. Elmahdy, C. Mikhail // *BMC Oral. Health.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 7-86.

226. Sheu, A. Secondary osteoporosis / A. Sheu, T. Diamond // Aust. Prescr. – 2016. – Vol. 39, № 3. – P. 85-87.
227. Smith, S. The effects of anti-psychotic induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis / S. Smith, M. Wheeler, R. Murray // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2002. – Vol. 22. – P. 109-114.
228. Song, L. Calcium and bone metabolism indices / L. Song // Adv Clin. Chem. – 2017. – Vol. 82. – P. 1-46.
229. Taj, L. Osteoporosis and periodontal disease: An update/ L. Taj, K. Almas // Journal of Khyber College of Dentistry. – 2011. – № 2. – P. 1-8.
230. The efficacy of bisphosphonates for prevention of osteoporotic fracture: an update meta-analysis / J.H. Byun, S. Jang, S. Lee, S. Park // J. Bone Metab. – 2017. – Vol. 24, № 1. – P.37-49.
231. The impact of prolactin-raising antipsychotics on bone mineral density in patients with schizophrenia: findings from a longitudinal observational cohort / T. Takahashi, H. Uchida, M. John, J. Hirano // Schizophr Res. – 2013. – Vol. 147, № 2-3. – P. 383-386.
232. The incorporation of fluoride and strontium in hydroxyapatite affects the composition, structure, and mechanical properties of human cortical bone / C. Riedel, E.A. Zimmermann, J. Zustin [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2017. – Vol. 105, № 2. – P. 433-442.
233. The oral health of people with chronic schizophrenia: A neglected public health burden / M.C. Wey, S. Loh, J.G. Doss [et al.] // Aust. N Z J. Psychiatry. – 2016. – Vol. 50, № 7. – P. 685-694.
234. The role of cytokines in postmenopausal osteoporosis / S.D. Brincat, M. Borg, G. Camilleri, J. Calleja-Agius // Minerva Ginecol. – 2014. – Vol. 66, № 4. – P. 391–407.
235. The role of trace elements and minerals in osteoporosis: a review of epidemiological and laboratory findings / A.V. Skalny, M. Aschner, E.V. Silina [et al.] // Biomolecules. – 2023. – Vol. 13, № 6. – P. 100-106.

236. The use of biomarkers in clinical osteoporosis / H.W. Cabral, B.F. Andolphi, B.V. Ferreira [et al.] // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2016. – Vol. 62, № 4. – P.368-376.

237. TNF- α -308 G. A polymorphism and weight gain in patients with schizophrenia under long-term clozapine, risperidone or olanzapine treatment / H.H. Huang, Y.C. Wang, C.L. Wu, C.J. Hong // *Neurosci Lett.* – 2011. – Vol. 504, № 3. – P. 277-280.

238. Tooth loss and osteoporosis: to assess the association between osteoporosis status and tooth number / J.I. Darcey, K. Horner, T. Walsh [et al.] // *Br. Dent. J.* – 2013. – P. 214.

239. Torales, J. Oral and dental health issues in people with mental disorders / J. Torales, I. Barrios, I. González // *Medwave.* – 2017. – Vol. 17, № 8. – P. 70-75.

240. Tsukasaki, M. RANKL and osteoimmunology in periodontitis / Tsukasaki M. // *J Bone Miner Metab.* – 2021. - Vol. 39, №1. – P.82-90.

241. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures / S.J. Diem, T.L. Blackwell, K.L. Stone [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167, № 12. – P. 1240-1245.

242. Vestergaard, P. Drugs causing bone loss / P. Vestergaard // *Handb Exp. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 262. – P. 475-497.

243. Wang, C.J. Osteoporosis and periodontitis / C.J. Wang, L.K. McCauley // *Curr. Osteoporos. Rep.* – 2016. – Vol. 14, № 6. – P. 284-291.

244. Wheelchair use and lipophilic statin medications may influence bone loss in chronic spinal cord injury: findings from the FRASCI-bone loss study / L.R. Morse, N. Nguyen, R.A. Battaglino, A.J. Guarino // *Osteoporos Int.* – 2016. – Vol. 27, № 12. – P. 3503-3511.

245. Wyszogrodzka-Kucharska, A. Osteoporosis risk factors among patients with schizophrenia / A. Wyszogrodzka-Kucharska, J. Rabe-Jabe // *Przegl Lek.* – 2006. – Vol. 63, № 3. – P. 134-138.

246. Yong, E.L. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment / E.L. Yong, S. Logan // *Singapore Med. J.* – 2021. – Vol. 62, № 4. – P. 159-166.

247. Yu, B. Osteoporosis and periodontal diseases - An update on their association and mechanistic links / B. Yu, C.Y. Wang // *Periodontol.* – 2022. – Vol. 89, № 1. – P. 99-113.
248. Zamani, A. Lithium's effect on bone mineral density/ A. Zamani, G.R. Omrani, M.M. Nasab // *Bone.* – 2009. – Vol. 44, № 2. – P. 331-334.
249. Zhang, S. Osteoclast regulation of osteoblasts via RANK-RANKL reverse signal transduction in vitro / S. Zhang, X. Wang, G. Li [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2017. – Vol. 16, № 4. – P. 3994-4000.
250. Zofkova, I. New molecules modulating bone metabolism - new perspectives in the treatment of osteoporosis / I. Zofkova, J. Blahos // *Physiol. Res.* – 2017. – Vol. 26. – P. 341-347.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1 - Пример расчета суточной дозы нейролептика по аминазиновому эквиваленту.....	59
Таблица 2 - Серии клинических исследований.....	60
Таблица 3 – Распределение пациентов на группы исследования.....	62
Рисунок 1 - Распределение пациентов по психиатрической патологии.....	64
Таблица 4 - Распределение пациентов с психиатрической патологией по группам, возрасту и полу, в зависимости от фармакотерапии.....	65
Таблица 5 - Распределение пациентов психиатрической клиники по возрасту и полу, в зависимости от дозы нейролептика.....	66
Таблица 6 - Распределение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом по полу и возрасту, в зависимости от принимаемой лекарственной терапии.....	70
Рисунок 2 - Определение микроэлементного содержания Zn в зубах.....	79
Рисунок 3 - Гистологический срез костной ткани альвеолярного отростка нижней челюсти пациента 52 года без патологии пародонта (x200).....	80
Рисунок 4 - Гистологический срез костной ткани альвеолярного отростка нижней челюсти пациента 52 года без патологии пародонта, бинарная обработка фото препарата с «Рисунка 3» (x200).....	81
Рисунок 5 - Пример отчета о распределении выборки индекса КПУ по критерию Колмогорова-Смирнова в программе SPSS-13.0 for Windows.....	86
Рисунок 6 - Пример отчета описательной статистики по гигиеническому индексу в программе SPSS-13.0 for Windows.....	87
Рисунок 7 - Пример отчета по t-критерию Стьюдента значимости статистических различий гигиенического индекса до и после лечения в программе SPSS-13.0 for Windows.....	88
Рисунок 8 - Пример отчета по коэффициенту корреляции Пирсона между возрастом и индексом КПУ в программе SPSS-13.0 for Windows.....	89
Таблица 7 - Статистика остеопоротических переломов у пациентов психиатрического стационара в период с 1996 по 2010 гг. (%).....	95
Таблица 8 - Число пациентов психиатрического стационара, получивших переломы (ранжирование по возрастным группам и полу (%)).....	96
Таблица 9 - Причины травм у пациентов психиатрического стационара в период 1996 -2010 гг. (%).....	97
Таблица 10 - Анализ летальности от осложнений после переломов у пациентов психиатрического стационара в период 1996-2010 гг. (%).....	98
Таблица 11 - Частота осложнений травматических переломов у пациентов психиатрического стационара и распределение по полу и возрасту в период с 1995 по 2010 гг.....	100
Рисунок 9 - Структура осложнений травматических переломов у пациентов психиатрического стационара в период 1996-2010 гг.....	101
Рисунок 10 - Распределение пациентов психиатрического стационара по локализации осложнений переломов в период 1996-2010 гг. (в абсолютных	

цифрах).....	102
Таблица 12 - Факторы риска у пациентов психиатрического стационара с разными типами психотропной терапии.....	104
Рисунок 11 - Доля запломбированных, пораженных кариесом и удаленных зубов у пациентов психиатрического стационара в 2014-2016 гг.....	110
Таблица 13 - Причины удаления зубов у пациентов психиатрического стационара в период с 2014 по 2016 гг.....	111
Таблица 14 - Причины удаления зубов у пациентов психиатрического стационара, в зависимости от возраста в период 2014-2016 гг.....	113
Таблица 15 - Случаи выявленного хронического пародонтита у пациентов психиатрического стационара, в зависимости от комбинации психотропных препаратов.....	115
Рисунок 12 - Состояние полости рта у пациента В. 32 года на терапии нейрорептиками и антидепрессантами до и после проведенного лечения...	117
Таблица 16 - Параметры пародонтологического и гигиенического статуса пациентов психиатрического стационара и контрольной группы, в зависимости от дозы психотропных препаратов и их комбинации.....	119
Таблица 17 - Заболевания пародонта и количество удаленных зубов у больных психиатрического стационара в различных возрастных группах..	121
Таблица 18 - Индексы оценки полости рта у пациентов психиатрической клиники, в зависимости от типа антирезорбтивной терапии.....	124
Таблица 19 - Результаты биохимического исследования маркёров метаболизма костной ткани пациентов психиатрического стационара и групп сравнения, в зависимости от дозы психотропных препаратов и их комбинации.....	126
Рисунок 13 - Показатели sRANKL у женщин в группах сравнения и психически больных по типу принимаемой терапии, в зависимости от возраста.....	130
Таблица 20 - Результаты биохимического исследования маркёров метаболизма костной ткани пациентов психиатрической клиники, в зависимости от типа антирезорбтивной терапии.....	132
Таблица 21 - Микроэлементный профиль костной ткани альвеолярного отростка в группах сравнения и у пациентов психиатрического стационара (мкг/г).....	134
Рисунок 14 - Содержание кальция в костной ткани челюстей у женщин групп сравнения и психиатрического стационара, в зависимости от возраста.....	137
Таблица 22 - Результаты микроэлементного исследования костной ткани пациентов психиатрической клиники, в зависимости от типа антирезорбтивной терапии.....	139
Таблица 23 - Результаты гистоморфометрии и оценки плотности костной ткани пациентов психиатрического стационара и групп сравнения, в зависимости от дозы психотропных препаратов и их комбинации.....	141
Рисунок 15 - Гистологический срез костной ткани альвеолярного отростка челюстей у пациента с интактным пародонтом (x200).....	143

Рисунок 16 - Гистологический срез костной ткани альвеолярного отростка челюстей у пациента с хроническим генерализованным пародонтитом (x200).....	143
Рисунок 17 - Гистологический срез костной ткани альвеолярного отростка челюстей у пациента на приеме нейролептика в дозе более 500 у.е. (x200).....	144
Рисунок 18 - Средний диаметр трабекулы у женщин в группах сравнения и у психически больных по типу психотропной терапии, в зависимости от возраста.....	144
Таблица 24 – Результаты гистоморфометрии костной ткани пациентов психиатрической клиники, в зависимости от типа антирезорбентной терапии.....	146
Таблица 25 - Результаты рентгенологической и ультразвуковой оценки плотности костной ткани пациентов психиатрического стационара и пациентов групп сравнения, в зависимости от дозы психотропных средств и их комбинации.....	148
Рисунок 19 - Результаты ультразвуковой денситометрии у пациентов контрольной группы и с психиатрической патологией в различные возрастные периоды.....	149
Рисунок 20 – Результаты рентгеновской денситометрии межкорневой перегородки 47 зуба в контрольных группах и пациентов психиатрического стационара в различные возрастные периоды.....	150
Таблица 26 – Рентгенологическая и ультразвуковая оценка плотности костной ткани пациентов психиатрического стационара, в зависимости от типа антирезорбентной терапии.....	152
Таблица 27 – Индексы оценки полости рта у пациентов с ХГП и группе сравнения, в зависимости от типа антирезорбтивной терапии.....	154
Таблица 28 - Результаты биохимического исследования маркеров метаболизма костной ткани пациентов с ХГП и группы сравнения, в зависимости от типа антирезорбтивной терапии.....	157
Таблица 29 - Результаты микроэлементного статуса костной ткани пациентов психиатрического стационара и пациентов контрольной группы, в зависимости от типа антирезорбтивной терапии.....	160
Таблица 30 - Результаты гистоморфометрии и оценки плотности костной ткани пациентов психиатрического стационара и пациентов контрольной группы, в зависимости от типа антирезорбтивной терапии.....	164
Рисунок 21 - Гистологический срез костной ткани альвеолярного отростка пациентки с интактным пародонтом (×200).....	165
Рисунок 22 - Гистологический срез костной ткани альвеолярного отростка пациентки с ХГП до лечения этидронатом натрия. (×200).....	165
Рисунок 23 - Гистологический срез костной ткани альвеолярного отростка пациентки с ХГП после лечения этидронатом натрия. (×200).....	166
Таблица 31 - Результаты рентгенологической и ультразвуковой оценки плотности костной ткани пациентов с ХГП и контрольной группы, в зависимости от типа антирезорбтивной терапии.....	168

Рисунок 24 - Показатели веса крыс (в мг) в экспериментальных и контрольной группах.....	169
Таблица 32 - Биохимические показатели костного метаболизма у подопытных животных до и после эксперимента ($M \pm m$).....	172
Таблица 33 - Показатели микроэлементного статуса у подопытных животных после эксперимента ($M \pm m$).....	174
Таблица 34 - Показатели гистоморфометрии костной ткани у подопытных животных экспериментальных групп и контрольной ($M \pm m$).....	177
Рисунок 25 - Гистологический срез костной ткани подопытного животного контрольной группы ($\times 200$).....	178
Рисунок 26 - Гистологический срез костной ткани подопытного животного 2-ой группы – на приеме галоперидола ($\times 200$).....	178
Рисунок 27 - Гистологический срез костной ткани подопытного животного 3-ей группы – на приеме галоперидола и димефосфона ($\times 200$).....	179
Рисунок 28 - Гистологический срез костной ткани подопытного животного 4-ой группы – на приеме галоперидола и этидроновой кислоты ($\times 200$).....	180
Рисунок 29 - Патологический перелом тела позвонка грудного отдела позвоночника у животного 2-ой группы на введении галоперидола в боковой проекции.....	182
Рисунок 30 - Патологический перелом тела позвонков поясничного отдела позвоночника у животных 2-ой группы на фоне введения галоперидола в прямой проекции.....	182
Рисунок 31 - Очаги остеопороза, истончение кортикальной пластинки тел позвонков грудного отдела позвоночника у животных 3-ей группы на фоне введения галоперидола и димефосфона в боковой проекции.....	183
Рисунок 32 - Схема корреляционных связей пародонтальных и гигиенического индексов, в зависимости от дозы психотропных средств и их комбинации.....	190
Рисунок 33 - Схема гипотетического механизма нарушения в метаболизме костной ткани на фоне воспалительного процесса в пародонте и одновременного влияния побочных эффектов нейролептиков с участием системы RANK/RANKL/OPG.....	192
Рисунок 34 - Схема корреляционных взаимоотношений между маркерами резорбции костной ткани, суммарной нейролептической нагрузкой и пародонтальным индексом.....	194
Рисунок 35 - Корреляционные связи микроэлементного состава кости с маркерами резорбции костной ткани и пародонтальным индексом.....	195
Рисунок 36 - Схема патогенеза развития хронического генерализованного пародонтита у лиц с психиатрической патологией.....	207
Рисунок 37 - Внешний вид программы для оценки риска остеопороза у пациентов с психиатрической патологией.....	208
Рисунок 38 - Результат тестирования при высоком риске возникновения остеопороза у пациента с психиатрической патологией.....	210

Суточные эквивалентные дозы нейролептиков при приеме внутрь

	Препарат	Лекарственные формы	Эквивалентные суточные дозы внутрь	Аминазин иновый эквивалент, у.е. (внутрь)
<i>Производные фенотиазина - алифатические</i>				
1.	Хлорпромазин (аминазин)	др. 0.025 и 0.05; амп. 2.5% -1 (2) (5) мл	100 мг	1
2.	Метотримепразин=Левомепромазин (тизерцин)	др. 0.025, амп.2.5%-1 мл	НУ	1.6
3.	Тримепразин =Алимемазин (терален)	таб.0.005, капли 4% р-р, амп.0.5%-5 мл	НУ	3.0
<i>- пиперидиновые</i>				
4.	Тиоридазин (сонапакс, меллерил)	др. 0.01 и 0.025	100 (75 – 104) мг	1 – 1.5
5.	Перициазин (неулептил)	капс. 0.01, капли 4% (1 капля- 1 мг)	24 мг	4-5
6.	Пипотиазин (пипортил)	таб. 0.010, капли 10 и 30 мл (1мл - 40 мг), амп. 2мл (1мл - 5мг)	10 – 20 мг	7
<i>-пиперазиновые</i>				
7.	Трифлуоперазин (Трифтазин, стелазин)	таб. 0.005 и 0.01, амп. 0.2% - 1 мл	5 (2 – 8) мг	20
8.	Тиопроперазин (мажептил)	таб. 0.001 и 0.01, амп. 0.001	НУ	15
9.	Перфеназин (этаперазин)	таб. 0.004, 0.006 и 0.01	8 (7 – 15) мг	6 - 10
10.	Прохлорперазина малеат (метеразин)	таб. 0.005 и 0.025	15 (14 – 25) мг	4 – 7
<i>Производные бутерофенона</i>				
1.	Галоперидол	таб.0.001, 0.0015,0.005, 0.01 и 0.02, амп.0.5%-1мл, капли 0.2% - 10 мл	3 (1 – 5) мг	30
2.	Трифлуперидол (Триседил)	таб. 0.0005, фл. 0.1%-10.0, амп. 0.25% - 1.0	2 мг	40 – 50
<i>Производные тиоксантена</i>				
3.	Хлорпротиксен	таб. 0.015 и 0.05, капли 2.5 % - 2.0	50 мг	2
4.	Флупентиксол (флюанксол)	таб. 0.005, капли 100 мг/мл	2 мг	20 – 50
5.	Зуклопентиксол дигидрохлорид (клопиксол)	таб. 0.002, 0.010 и 0.025	25 (25 – 60 - 150) мг	1 - 4

Атипичные				
6.	Клозапин (лепонекс, азалептин)	таб. 0.1	100 (30 – 150) мг	1
7.	Сульпирид (эглонил)	капс.0.05, таб.0.2, фл.0.5%-200мл (р-р для приема внутрь), амп. 5%-2 мл	200 (200 – 333) мг	0.5
8.	Рisperидон (рисполепт)	Таб. 0.001; 0.002; 0.003; 0.004	1-3 (0.5-1) мг	35
9.	Кветиапин (сероквель)	Таб. 0.025; 0.1; 0.2	40 – 100 (?)	2.5
0.	Оланзапин (зипрекса)	Таб. 0.005; 0.0075; 0.01	5-10 мг	15

НУ – полностью не установлено. Чем больше размах эквивалентных доз, тем больше неопределенность точности аминазинового эквивалента.

При парентеральном введении эквивалентными считаются дозы в 2 раза меньшие, чем суточные дозы внутрь.

Расчет дозы нового нейролептика (препарата, на который переводят больного) - Д :

Суточная доза внутрь используемого препарата
или недельная доза депо-препарата

$$Д = \frac{\text{Суточная доза внутрь используемого препарата или недельная доза депо-препарата}}{\text{Эквивалентная доза этого препарата в соответствии с таблицей №1 используемой лек.форме.}} \times \text{эквивалентная доза нового препарата}$$

Таблица 1.

Депо-препараты (мг/неделя)	Эквивалентные недельные дозы
Флуфеназин	5 (1 – 12.5) мг
Пипотиазин	10 (10 - 12.5) мг
Галоперидол	15 (5 – 25) мг
Флупентиксол	10 (10 – 20) мг
Зуклопентиксол	100 (40 – 100) мг