

УДК 616.711-018.3-002:616-073.75

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-3-77-85>

ПРИМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

^{1,2}Н. И. Ананьева, ¹С. Э. Лихоносова, ¹Н. Г. Незнанов, ¹Г. Э. Мазо, ¹Р. Ф. Насырова, ¹Н. А. Шнайдер, ¹Л. В. Липатова, ¹К. В. Рыбакова, ¹Л. В. Малышко, ¹Ф. Ш. Гаждиева, ¹Ю. В. Коцюбинская, ¹Е. В. Андреев

¹Национальный медицинский исследовательский центр неврологии и психиатрии им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-клинический и образовательный центр «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2019 г.

Введение. Известно, что одним из факторов возникновения и прогрессирования остеопороза могут быть лекарственные препараты. Некоторые психические заболевания требуют длительного приема антипсихотиков и антиконвульсантов, влияющих на минеральную плотность костной ткани. **Цель.** Оценить риски развития лекарственно индуцированного остеопороза у больных с психическими расстройствами. **Материалы и методы.** Проанализированы данные количественной компьютерной томографии у 95 пациентов, находившихся на стационарном лечении в НМИЦ психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева с длительностью психического заболевания не менее 12 месяцев и принимавших антипсихотики и антиконвульсанты не менее 6 месяцев. Все пациенты прошли клиническое психиатрическое обследование и оценку МПКТ с помощью количественной компьютерной томографии (QCT). **Результаты.** У 23 пациентов (24%) было выявлено нарушение МПКТ в виде остеопении и остеопороза. Выявлена достоверная зависимость между количеством факторов риска и снижением МПКТ. **Заключение.** Требуется дополнительное изучение фармакогенетических и лабораторных данных риска остеопороза, учет которых позволит более четко планировать терапию, дополнительно назначать препараты, регулирующие МПКТ у этих категорий больных. **Ключевые слова:** остеопороз, остеоденситометрия, эпилепсия, психиатрия, минеральная плотность кости, нейрореплетики, антиконвульсанты

USING QCT TO DETECT DRUG-INDUCED OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH MENTAL DISORDERS

^{1,2}N. I. Ananyeva, ¹S. E. Likhonosova, ¹N. G. Neznanov, ¹G. E. Mazo, ¹R. F. Nasyrova, ¹N. F. Shnayder, ¹L. V. Lipatova, ¹K. V. Rybakova, ¹L. V. Malysheko, ¹F. Sh. Gadgieva, ¹Yu. V. Kocubinskaya, ¹E. V. Andreev

¹Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

²Scientific and clinical educational centre «Medical Radiology and Nuclear Medicine» St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

In clinical practice, the assessment of the cumulative risk of drug-induced osteoporosis in patients with mental disorders is difficult because there are no algorithms to reveal patients with a high risk of antipsychotic-induced osteoporosis and BMD is not evaluated in patients with mental disorders. 95 patients aged from 21 to 60 years with a mental illness duration of at least 12 months on antipsychotics and anticonvulsants therapy were examined. 23 patients (24%) had shown a violation of BMD. There is a significant correlation between the number of risk factors and a decrease in BMD. However, additional study of pharmacogenetic and laboratory data on the risk of osteoporosis is required, which will make it possible to plan therapy more precisely, additionally prescribe drugs that regulate BMD in these categories of patients. **Key words:** antipsychotics, anticonvulsant, epilepsy, osteoporosis, osteodensitometry, psychiatry, mineral bone density, quantitative computed tomography

Для цитирования: Ананьева Н.И., Лихоносова С.Э., Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Насырова Р.Ф., Шнайдер Н.А., Липатова Л.В., Рыбакова К.В., Малышко Л.В., Гаждиева Ф.Ш., Коцюбинская Ю.В., Андреев Е.В. Применение количественной компьютерной томографии для выявления нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с психическими заболеваниями // Лучевая диагностика и терапия. 2019. № 3. С. 77–85, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-3-77-85>.

Введение. Остеопороз — метаболическое заболевание костной системы, характеризующееся низкой костной массой и микроархитектурным разрушением костной ткани, что приводит к повышенной ломкости костей и, как следствие, к увеличению риска переломов. Остеопороз поражает более 50 млн человек во всем мире, и более 80% всех переломов после 60-летнего возраста происходят в результате остеопороза [1]. Другие данные показывают, что примерно 70–80% переломов у женщин и 50% у мужчин вызваны остеопорозом [2]. Во всем мире в 2000 г. было зарегистрировано 9 млн остеопоротических переломов, 34,8% из них в Европе [3].

Остеопорозу подвержены различные возрастные категории. Наиболее часто остеопороз проявляется компрессионными переломами позвонков, переломами дистального отдела предплечья (перелом Коллеса), проксимального отдела бедренной кости и проксимального отдела плечевой кости. Переломы могут привести к снижению качества жизни и увеличению медицинских расходов. Костная масса является главной детерминантой механических свойств костной ткани и определяет до 75% ее прочности. Риск перелома напрямую связан с абсолютными значениями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) позвоночника и шейки бедра.

Системный остеопороз подразделяют на первичный и вторичный. Наиболее часто встречается первичный постменопаузальный остеопороз, связанный со снижением синтеза эстрогенов, дефицит которых усиливает резорбцию костей и приводит к прогрессивному уменьшению МПКТ. Наряду с основными факторами риска остеопоротических переломов, такими как низкая МПКТ, возраст, низкая масса тела, частые падения и переломы в анамнезе, важным вторичным фактором риска, особенно при наличии генетической предрасположенности, является прием некоторых препаратов [4].

Ко вторичному остеопорозу относятся соматические болезни, которые провоцируют данное заболевание, среди них:

- I. Заболевания эндокринной системы.
- II. Ревматические заболевания.
- III. Заболевания органов пищеварения.
- IV. Заболевания почек.
- V. Заболевания крови.
- VI. Другие заболевания и состояния.
- VII. Генетические нарушения.
- VIII. Медикаменты.
 1. Кортикостероиды.
 2. Антikonвульсанты.
 3. Иммунодепрессанты.
 4. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.
 5. Антациды, содержащие алюминий.
 6. Тиреоидные гормоны.

По данным Ассоциации ревматологов России в данной классификации указано множество заболеваний, нарушений и лекарственных препаратов, при

которых может встречаться остеопороз. Однако в последнюю группу надо добавить еще два класса препаратов, при приеме которых развивается данное заболевание, — это антипсихотики и антikonвульсанты [5–7].

Сложность в оценке риска развития переломов при приеме различных препаратов и в разработке соответствующих методов профилактики и лечения зачастую связана с отсутствием крупных рандомизированных исследований с достаточным уровнем доказательности, а также исходной гетерогенностью по основным факторам риска переломов исследуемых групп пациентов [4–7].

И хотя одним из возможных последствий длительного лечения антипсихотиками является остеопороз, отсутствие четкой доказательной базы о связи приема этих препаратов с развитием остеопороза привело к тому, что ВОЗ до настоящего времени не включило психотропные препараты в список лекарств с доказанным побочным эффектом в виде остеопороза наряду с глюкокортикоидами, солями лития, тироксином, половыми гормонами. Ранее проведенные исследования показали, что по сравнению со здоровыми людьми пациенты с шизофренией действительно демонстрируют чрезвычайно высокую распространенность остеопороза и переломов костей, а МПКТ у них заметно уменьшается на фоне длительного приема антипсихотиков [8].

Кросс-секционные исследования демонстрируют снижение МПКТ у пациентов, принимающих антипсихотики, по сравнению с нормативными показателями, однако отмечается значительный разброс значений. Некоторые исследователи связывают повышение риска развития остеопороза и его осложнений при психических расстройствах с соматическими проявлениями основного заболевания, в частности депрессии [9], другие — с антипсихотической терапией и ее побочными реакциями, такими как седация, ортостатическая гипотензия, экстрапирамидная симптоматика, которые могут провоцировать падение пациентов [10, 11]. Кроме того, у этих пациентов могут быть и другие факторы риска, такие как низкая масса тела, отсутствие физической нагрузки, курение, плохое питание [12].

Уровень табакокурения существенно выше среди лиц с психическими нарушениями, чем среди общей популяции. В частности, курение часто взаимосвязано с психическими расстройствами, такими как шизофрения [13].

Ожирение рассматривается ВОЗ как одна из главных корригируемых причин смертности в индустриальном мире. У лиц с шизофренией этот фактор встречается в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции, поражая более 50% пациентов [14].

Прямые эффекты употребления алкоголя связаны с токсическим воздействием на остеобласты, что приводит к уменьшению образования кости. Ряд исследований показали ингибирующее влияние алкоголя

на остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (BM-MSCs), играющих важную роль в формировании кости, о чем свидетельствуют пониженные уровни синтеза коллагена и минерализации матрикса [15]. Мозговой нейротрофический фактор BDNF и дофаминовые рецепторы 3-го типа вовлечены в метаболизм алкоголя, употребление которого коморбидно у более 20% пациентов с шизофренией. Также у больных шизофренией выявлена доказана роль гена *BDNF* (*Val66Me*) в развитии алкогольной зависимости [16]. Кроме того, отмечается замедление метаболизма широкого круга антипсихотиков, метаболизирующихся с участием изофермента 2D6 цитохрома P450 в печени, и повышение за счет этого риска нежелательных лекарственных явлений у пациентов — носителей полиморфного аллельного варианта *CYP2D6*4* (rs1799814, хромосома 22q13.1) [17].

Некоторые исследователи выявили связь развития остеопороза с эндокринными нарушениями, которые развиваются на фоне психофармакотерапии, в частности синдром нейролептической гиперпролактинемии (СНГП) [7, 18, 19]. Учитывая, что некоторые антипсихотики приводят к повышению уровня пролактина и, соответственно, гипогонадизму, уровень костного моделирования может быть повышен. Однако, по некоторым данным, в настоящее время точно не установлено, что именно СНГП приводит к увеличению риска остеопороза, за исключением некоторых антипсихотиков (рисперидон, амисульприд), особенно в высоких дозах.

Эпилепсия является наиболее распространенным неврологическим заболеванием, поражающим около 50 млн человек во всем мире. Пациенты с эпилепсией имеют повышенный риск переломов (в 2–6 раз выше, чем в общей популяции). Повышенный риск переломов у лиц с эпилепсией наиболее вероятно многофакторный и включает судорожную активность (причина 1/3 переломов у лиц с эпилепсией), повреждения от падений, коморбидный неврологический дефицит и побочные эффекты противоэпилептических препаратов. В мета-анализе С. Shen [20] было продемонстрировано значительное повышение риска переломов среди пациентов, принимающих антиконвульсанты. Однако такие пациенты могут иметь и другие факторы риска переломов, не относящиеся к приему препаратов. Также отмечается, что лица с эпилепсией реже занимаются спортом и курят чаще, чем лица в общей популяции, а это два основных фактора риска возникновения остеопороза [21].

Антиконвульсанты также являются гетерогенной группой препаратов, которые применяются для предотвращения и лечения эпилептических припадков, а также для лечения в том числе и нейропатической боли и биполярного аффективного расстройства. Большинство антиконвульсантов являются индукторами ферментной системы цитохрома P450

и приводят к повышению катаболизма 25(OH) витамина D. Это, в свою очередь, приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике и вторичному гиперпаратиреозу. В настоящее время к возможным механизмам антиконвульсант-индуцированного остеопороза относятся:

- индукция цитохрома P450 печени, приводящая к повышению катаболизма витамина D и снижению содержания в крови его биоактивных метаболитов (фенобарбитал, фенитоин, примидон, карбамазепин);

- снижение эффекта на костную ткань эндогенного паратиреоидного гормона с развитием вторичного гиперпаратиреоза;

- дефицит кальцитонина;

- непосредственное влияние антиконвульсантов на активность остеобластов и остеокластов;

- ингибирование метаболизма витамина K (фенитоин);

- подавление реабсорбции фосфатов в почечных канальцах.

Неблагоприятные эффекты антиэпилептических препаратов (АЭП) оказывают значительное влияние на качество жизни [21]. Лечение АЭП назначается длительно, поэтому важно учитывать возможные метаболические нарушения, связанные с использованием АЭП, так как часто нарушение МПКТ остается субклиническим в течение длительного времени и могут потребоваться годы, чтобы оно проявилось клинически.

За последнее десятилетие произошло распространение новых АЭП, которые были утверждены и обещали улучшения качества жизни с меньшими побочными эффектами для многих людей с эпилепсией. Тем не менее вновь возникает вопрос, вызывают ли новые АЭП, такие как ламотриджин, габапентин, вигабатрин, леветирацетам и топирамат, незначительные побочные эффекты или нарушение ремоделирования костной ткани вообще отсутствует. Обзор литературы показывает, что данные о специфических для кости эффектах новых АЭП ограничены противоречивыми результатами.

Оскарбазепин, габапентин и леветирацетам в доклинических исследованиях связаны с изменениями костного метаболизма [22]. Недавнее исследование на 108 пациентах показало, что АЭП нового поколения (ламотриджин, топирамат и клоназепам) связаны со снижением МПКТ. Тем не менее пациенты также получали лечение одним из обычных препаратов, что приводило к невозможности получить убедительные доказательства [2].

Данные о взрослых пациентах с эпилепсией, получавших различные АЭД, показывают, что длительное лечение габапентином может привести к потере костной ткани в тазобедренных суставах и поясничном отделе позвоночника [23]. Еще одно перспективное исследование у пожилых мужчин подтвердило потерю костной массы в области шейки

бедря при приеме габапентина. Низкая костная масса и сниженное образование костной ткани также отмечены у детей в возрасте 3–17 лет, получавших лечение ламотриджином, отдельно или в сочетании с вальпроевой кислотой. Метаболический ацидоз легкой и средней степени тяжести, приводящий к развитию камней в почках, остеомалация и/или остеопороз были зарегистрированы у пациентов, получавших топирамат [24].

Напротив, данные ретроспективного когортного исследования, проведенного на 560 пациентах, показали, что пациенты, которым назначали новые неэнзим-индуцирующие противосудорожные средства, реже имели остеопороз в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра и тазобедренном суставе, что свидетельствует о том, что более новые противосудорожные препараты не связаны со снижением МПКТ [25].

Энзиминдуцирующие антиэпилептические препараты (карбамазепинфентоин, фенobarбитал, примидон) приводят к существенному снижению уровня кальция и фосфатов, повышению уровня щелочной фосфатазы, являющейся маркером повреждения кости. Уровень витамина D и его биоактивного метаболита на фоне приема акарбамазепина и фенитоина снижается, отмечается повышение активности как остеобластов, так и остеокластов. Другими словами, имеется усиленное ремоделирование кости, которое в итоге предрасполагает или ведет к потере костной ткани. Пациенты, принимающие антиэпилептические препараты группы фенитоина, фенobarбитала, карбамазепина и примидона, имеют достоверно более низкую плотность костной ткани, чем больные, принимающие препараты вальпроевой кислоты, ламотриджин, клоназепам, габапентин, топирамат и этосуксимид. Однако в последние годы АЭП-индуцированная остеопения описана и у пациентов, принимающих энзимингибирующие антиконвульсанты. Выраженность нарушений минерализации и плотности костей скелета у больных эпилепсией нарастает при длительном комбинированном приеме вальпроатов и ламотриджина.

Остается открытым вопрос гендерных и возрастных характеристик, связанных с предрасположенностью к остеопорозу у пациентов с психическими расстройствами.

Существенный вклад в изучение наследственных факторов остеопороза внесли работы по идентификации генов, вовлеченных в процесс остеогенеза. Среди многих генов, участвующих в регуляции метаболизма костной ткани, особенно важная роль принадлежит генам рецептора витамина D (*VDR*), рецептора кальцитонина (*CALCR*) и гену A1 цепи коллагена I типа (*COL1A1*). Наибольший интерес у исследователей и клиницистов вызывают следующие однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП): IVS10+283 G>A (rs1544410) гена *VDR*, кодирующего рецептор к активному метаболиту витамина D

(кальцитриолу), на коротком плече хромосомы 12p12.14; 1245G>T (rs72645318), 2046G>T (rs1800012), -1997G>T (rs1107946), делеции T в положении -1663 промотора гена *COL1A1*, кодирующего альфа1 цепь коллагена I, на длинном плече хромосомы 17q21.33; 1377T>C в кодирующей 3'-области гена *CALCR*, кодирующего рецепторы к кальцитонину, на длинном плече хромосомы 7q21.3. В целом ассоциации развития остеопороза с различными аллельными вариантами этих генов посвящены многочисленные исследования, однако их прогностическая роль в развитии антиконвульсант-индуцированного остеопороза у пациентов с психическими расстройствами недостаточно изучена [26]. Кроме того, замедление метаболизма широкого круга антипсихотиков, метаболизирующихся с участием изофермента 2D6 цитохрома P450 в печени, и повышение за счет этого риска нежелательных лекарственных явлений у пациентов, носителей полиморфного аллельного варианта/*YP2D6*4* (rs1799814, хромосома 22q13.1) [17].

До настоящего времени в клинической практике оценка кумулятивного риска развития лекарственно индуцированного остеопороза у больных с психическими расстройствами затруднена, так как отсутствуют алгоритмы для выделения пациентов с высоким риском развития антипсихотик-индуцированного остеопороза и не осуществляется исследование МПКТ у пациентов с психическими расстройствами.

Актуальность изучения проблемы остеопороза у пациентов, принимающих антипсихотики, заключается в том, что несмотря на большое количество публикаций, посвященных проблеме остеопороза, эпидемиология нарушений структуры и минерализации костной ткани, а также динамика этих изменений у пациентов с психическими заболеваниями до настоящего времени остается изученной недостаточно.

Проспективные исследования показали, что костная денситометрия способна быть предиктором перелома. Риск развития перелома увеличивается с возрастом, а высокая частота переломов связана, главным образом, с низкими показателями МПКТ. Именно поэтому неинвазивные методы измерения МПКТ играют важную роль в диагностике остеопороза и в мониторинге его течения, прогрессирования и лечения. В настоящее время для диагностики остеопороза используются преимущественно неинвазивные методы, которые легко выполнимы, безопасны и могут повторяться неоднократно у одного и того же больного. К таким методам относятся рентгенографическое исследование, костная денситометрия и исследование биохимических маркеров костного метаболизма. Каждый из этих методов занимает свою нишу в диагностике заболевания.

С целью ранней диагностики остеопороза применяются различные технологии, объединенные под общим названием «костная денситометрия», с ее помощью можно определить МПКТ, являю-

щуюся главным критерием прочности кости. В настоящее время выделяют четыре типа и два под-типа технологий для измерения МПКТ:

1) моноэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (SXA);

2) биоэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), включая периферическую DXA (pDXA);

3) радиографическая абсорбциометрия (RA);

4) количественная компьютерная томография (QCT), включая периферическую QCT (pQCT).

Двойная рентгеновская абсорбциометрия (DXA) и количественная компьютерная томография (QCT) являются наиболее распространенными методами для измерения МПКТ. DXA измеряет МПКТ в двух измерениях, включая как трабекулярную, так и кортикальную кость, определяя плотность костной ткани как значение плотности, измеряемой в граммах на квадратный сантиметр на уровне L₁–L₄ или шейки бедра (ареальная плотность).

QCT позволяет измерять объемную плотность трабекулярной кости как значение содержания кальция в миллиграммах на кубический сантиметр объема костной ткани без наложения кортикальной кости и других тканей.

Системы DXA являются наиболее изученными и широко применяются в клинической практике. DXA позволяет измерять МПКТ в центральных отделах скелета: в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости. В этих участках происходят наиболее тяжелые переломы. Метод DXA также адаптирован для оценки состояния МПКТ в области периферических участков скелета, в частности в области предплечья и пяточной кости. Диагностические критерии для DXA, установленные ВОЗ в 1994 г., долгое время использовались в качестве «золотого стандарта» в клинической диагностике остеопороза. Кроме того, многие из этих приборов снабжены программой «все тело», позволяющей определить содержание минералов во всем скелете, а также исследовать мягкие ткани — мышечную и жировую. В новых модификациях приборов DXA имеется возможность латерального сканирования и морфометрического измерения позвонков, что значительно повышает информативность этого метода. Однако дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника и атеросклероз могут привести к ложному обнаружению повышения МПКТ.

Для определения МПКТ позвоночника можно использовать и QCT, которая является единственным методом, представляющим результаты исследования в трехмерном измерении. Возможность проведения измерений в поперечном сечении, заложенная в QCT, позволяет выделить этот метод среди других, так как он дает возможность дифференцированно оценивать МПКТ в трабекулярной и кортикальной костной ткани, фиксируя истинные значения МПКТ в г/см³ [27, 28]. В отличие от DXA, при

QCT нет искажений МПКТ, связанных с тучностью пациента, а также вызванных сопутствующей патологией, например, спондилоартритом и остеофитами, обызвествлением стенки аорты или участками остеосклероза, развивающимися в результате дегенеративных заболеваний или переломов позвонков.

QCT позволяет более точно, чем DXA в ряде случаев (например, при выраженном спондилезе) определить МПКТ, а также дает возможность отдельно исследовать компактную и губчатую костную ткань тел позвонков, оценить структурные характеристики губчатой кости, а ведь остеопоротическая потеря костной ткани происходит в основном в губчатой кости. Однако большие дозы облучения при QCT, необходимость использования компьютерного рентгеновского томографа ограничивают широкое применение этой технологии в диагностике остеопороза.

Надо отметить, что результаты DXA и QCT нельзя сравнивать напрямую, и иногда диагноз, определяемый данными МПКТ, различается между этими двумя способами.

По мнению многих зарубежных авторов, именно метод QCT, хотя и является более дорогостоящим и сопровождается более высокой лучевой нагрузкой, чем рентгеновская денситометрия, позволяет более точно определить степень минерализации костной ткани в телах позвонков. Было проведено сравнительное исследование методов определения МПКТ и выявлено, что QCT обладает большей диагностической чувствительностью, чем DXA.

Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника и атеросклероз могут влиять на получение ложноположительного результата в виде переоценки МПКТ и недооценки остеопороза методом DXA. Именно поэтому вероятно проблематично использовать DXA в этих случаях, так как даже при наличии клинических данных остеопороза, DXA может указывать на то, что МПКТ не снижена. Именно поэтому QCT может измерять МПКТ более точно, особенно у пациентов с деформацией позвоночника, тяжелыми дегенеративными изменениями, выраженным ожирением и атеросклерозом брюшной аорты [28].

Таким образом, в литературе указывается на *неоспоримые преимущества* асинхронной КТ денситометрии.

— Возможность проведения не только целенаправленных обследований (как на денситометрах), но и оппортунистического скрининга, т.е. в ходе выполнения МСКТ сердца, грудной или брюшной полости, костей таза, назначенных с иными целями, проводится оценка МПКТ позвонков и/или бедра. В результате можно одновременно и оценить наличие остеопороза, т.е. в целом сократить общую лучевую нагрузку и длительность обследования.

— Техническая доступность: для внедрения метода не нужна сложная модернизация инфраструктуры отделения лучевой диагностики.

Экономичность: использование программно-аппаратных комплексов для асинхронной КТ денситометрии на уже установленных томографах более выгодно, чем закупка рентгеновских денситометров.

Кроме того, с клинической точки зрения, КТ денситометрия по сравнению со стандартной рентгеновской денситометрией имеет ряд преимуществ [17, 27]:

- большая чувствительность к особенностям метаболизма костной ткани и меньшая зависимость от дегенеративных изменений, индекса массы тела;

- достоверно лучшее выявление низкотравматических переломов;

- лучший предиктор переломов у женщин с остеопорозом в постменопаузе;

- достоверная постановка диагноза остеопороз/остеопения и оценка риска перелома.

В связи со всеми перечисленными преимуществами нам показалось целесообразным применение именно этой методики для обследования пациентов в условиях психиатрического стационара.

Цель исследования: оценить риски развития лекарственно индуцированного остеопороза у больных с психическими расстройствами.

Материалы и методы. Были обследованы 95 пациентов в возрасте от 21 года до 60 лет, находившихся на стационарном лечении в НМИЦ психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева с длительностью психического заболевания не менее 12 месяцев и принимающих антипсихотики, метаболизирующиеся в печени путем бета-окисления с участием изофермента CYP2D6 в моно- или поли-терапии (длительность приема антипсихотиков не менее 6 месяцев), и антиконвульсанты, метаболизирующиеся в печени и влияющие на остеогенез, включая энзим-индуцирующие и энзим-ингибирующие препараты.

Все пациенты прошли клиническое психиатрическое обследование и оценку МПКТ с помощью количественной компьютерной томографии (QCT). Это компьютерный томограф, дополнительно оснащенный программно-аппаратным комплексом (фантом и специальное программное обеспечение).

Сканирование пациента для асинхронной КТ-денситометрии не отличалось от обычного КТ-исследования брюшной полости. Анализ выполнялся на рабочей станции врача-рентгенолога посредством специализированного программного обеспечения. Врач выбирал на изображениях две области интереса, и затем проводился автоматический анализ данных. Результаты исследования позвоночника представлялись в виде среднего значения МПКТ для губчатого вещества тел двух позвонков (чаще всего L_I, L_{II}) (рис. 1, а). Далее автоматически рассчитывался МПКТ и формулировалось заключение. Оценка риска возникновения нетравматического перелома позвонков (шейки бедра) отображается в виде гистограммы (см. рис. 2) (остеопороз/остеопения) [27].

При исследовании бедра врач контролирует сегментирование и разметку области интереса (рис. 1, б). Результаты включают графики зависимостей измеренного МПКТ для всего бедра и шейки бедра в зависимости от возраста и рассчитанный по ним Т-критерий (рис. 2).

Отчеты сохраняются в базе данных ПО, также они могут быть распечатаны в виде стандартных протоколов DICOM и отправлены в Единый радиологический информационный сервис (ЕРИС). Благодаря этому результаты КТ-денситометрии возможно сопоставлять с данными предыдущих обследований больного [27].

Для контроля точности определения МПКТ указанным методом и проведения кросс-калибровки разработан специальный калибровочный фантом.

Результаты и их обсуждение. Пациенты были разделены на две группы: мужского пола и женского пола.

Пациенты женского пола, в свою очередь, были разделены на две группы: 1-я группа — пациентки, находящиеся в менопаузе, 2-я группа — пациентки, имеющие регулярный менструальный цикл. Пациенты мужского пола также были разделены на две группы: 1-я группа — пациенты до 50 лет, 2-я группа — пациенты старше 50 лет.

Терапию антипсихотиками получал 21 пациент, антиконвульсантами — 53 пациента, комбинированную терапию — 21 пациент.

К моменту исследования у 18 пациентов, принимающих антиконвульсанты, у 7 пациентов, принимающих антипсихотики, и у 5 пациентов, принимающих комбинированную терапию, уже были переломы в анамнезе.

Алкогольная зависимость и никотиновая зависимость выявлены у 13 и 42 пациентов соответственно.

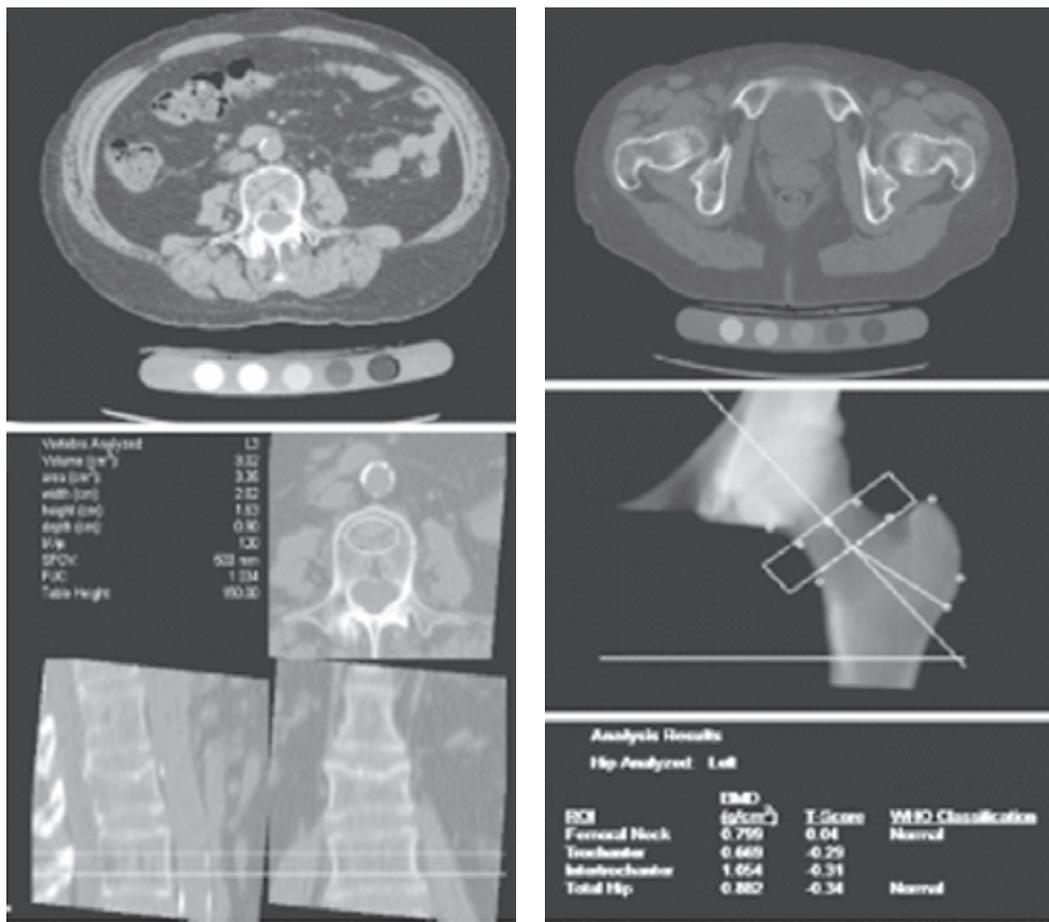
В 1-й группе пациентов женского пола было выявлено снижение МПКТ у 6 пациенток, принимающих антиконвульсанты, у 3 пациенток, принимающих антипсихотики, и у 1 пациентки, находящейся на комбинированной терапии.

Во 2-й группе пациентов женского пола у 3 пациенток, принимающих антиконвульсанты, и у 1 пациентки, принимающей антипсихотики, было выявлено снижение МПКТ.

В 1-й группе пациентов мужского пола было выявлено снижение МПКТ у 2 пациентов, принимающих антиконвульсанты, у 1 пациента, принимающего антипсихотики, и у 2 пациентов, находящихся на комбинированной терапии.

Во 2-й группе пациентов мужского пола у 2 пациентов, принимающих антиконвульсанты, у 1 пациента, принимающего антипсихотики, и у 1 пациента, находящегося на комбинированной терапии, было выявлено снижение МПКТ.

Также выявлена обратная линейная зависимость между количеством факторов риска и уровнем МПКТ: чем больше факторов риска, тем меньше значение МПКТ (рис. 3, 4).



а

б

Рис. 1. Вид окна для КТ-денситометрии: а — позвоночника; б — бедра. Разметка в области интереса

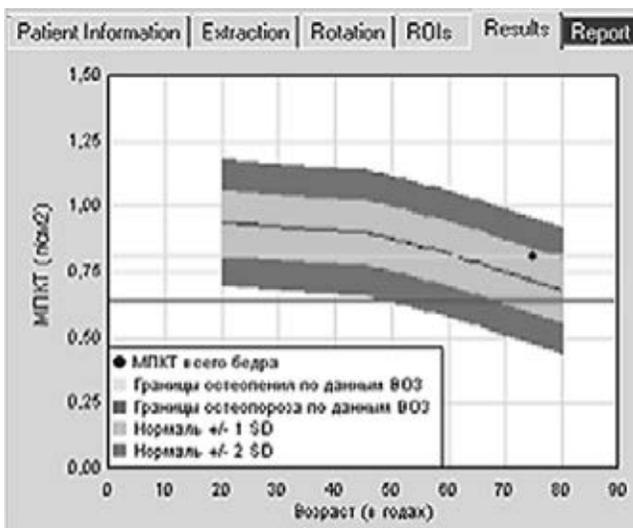


Рис. 2. Окно результатов: график зависимости МПКТ от возраста по бедру и шейке бедра с границами остеопороз/osteopenia

Факторы риска для мужчин включали в себя: мужской пол, возраст, алкогольную зависимость, никотиновую зависимость, ИМТ, прием психотропных препаратов.

Факторы риска для женщин включали в себя: женский пол, менопаузу, алкогольную зависимость, никотиновую зависимость, ИМТ, прием психотропных препаратов.

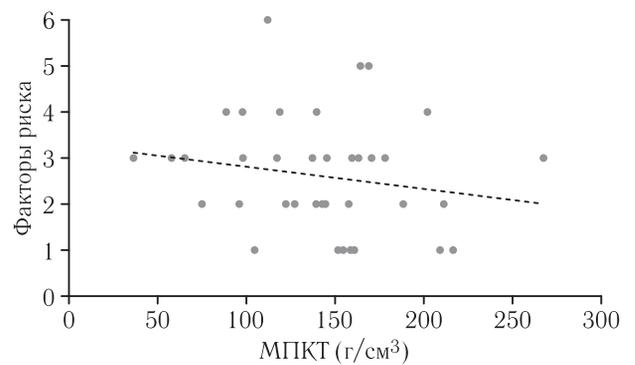


Рис. 3. Зависимость МПКТ у мужчин, принимавших антипсихотики, от количества факторов риска остеопороза

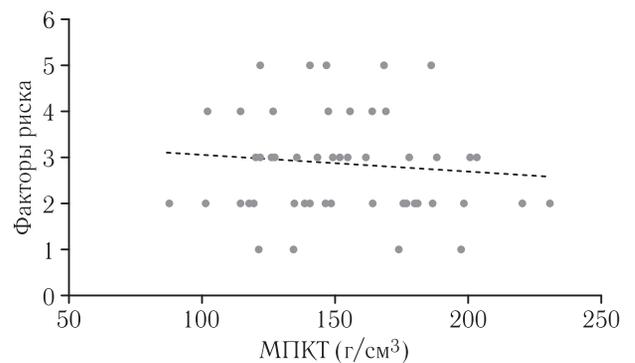


Рис. 4. Зависимость МПКТ у женщин, принимавших антипсихотики, от количества факторов риска остеопороза

Заключение. Предварительные результаты проведенного исследования показали, что из 95 пациентов у 23 (24%) было выявлено нарушение МПКТ в виде остеопении и остеопороза. Имеется достоверная зависимость между количеством факторов риска и снижением МПКТ.

Требуется дополнительное изучение фармакогенетических и лабораторных данных риска остеопороза, учет которых позволит более четко планировать терапию, дополнительно назначать препараты, регулирующие МПКТ у этих категорий больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stewart T., Ralston S. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis // *Journal of Endocrinology. Bioscientifica*. 2000. Vol. 166 (2). P. 235–245. <http://dx.doi.org/10.1677/joe.0.1660235>.
2. Ratti C., Vulcano E., Canton G., Marano M., Murena L., Cherubino P. Factors affecting bone strength other than osteoporosis // *Aging. Clinical and Experimental. Research. Springer. Nature*. 2013. Vol. 25 (1). P. 9–11. <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-013-0098-6>.
3. Johnell O., Kanis J.A. Anestimate of the world wide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures // *Osteoporos Int*. 2006. Vol. 17. P. 1726–1733. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-006-0172-4>.
4. Мельниченко Г.А., Мамедова Е.О. Ятрогенные поражения скелета // *Ожирение и метаболизм*. 2016. Т. 12, № 2. С. 41–47. [Melnichenko G.A., Mamedova E.O. Yatrogennye porazheniya skeleta. *Ozhirenie i metabolizm*, 2016, Vol. 12, No. 2, pp. 41–47. (In Russ.)].
5. Горобец Л.Н., Поляковская Т.П., Литвинов А.В., Василенко Л.М., Буланов В.С. Проблема остеопороза у больных с психическими расстройствами при нейролептической терапии. Часть 1 // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2012. Т. 22, № 3. С. 107–112. [Gorobec L.N., Polyakovskaya T.P., Litvinov A.V., Vasilenko L.M., Bulanov V.S. Problema osteoporozu u bolnykh s psihicheskimi rasstrojstvami pri nejrolepticheskoj terapii. Chast 1. *Socialnaya i klinicheskaya psihiatriya*. 2012, Vol. 22, No. 3, pp. 107–112. (In Russ.)].
6. Горобец Л.Н., Поляковская Т.П., Литвинов А.В., Василенко Л.М., Буланов В.С. Проблема остеопороза у больных с психическими расстройствами при нейролептической терапии. Часть 2 // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2012. Т. 23, № 1. С. 87–92. [Gorobec L.N., Polyakovskaya T.P., Litvinov A.V., Vasilenko L.M., Bulanov V.S. Problema osteoporozu u bolnykh s psihicheskimi rasstrojstvami pri nejrolepticheskoj terapii. Chast 2. *Socialnaya i klinicheskaya psihiatriya*, 2012, Vol. 23 No. 1, pp. 87–92. (In Russ.)].
7. Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Осложнения нейролептической гиперпролактинемии // *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева*. 2018. № 2. С. 104–108. [Mazo G.E., Gorobec L.N. Oslozhneniya nejrolepticheskoj giperprolaktinemii. *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V. M. Behtereva*, 2018, No. 2, pp. 104–108. (In Russ.)].
8. Salimpour H. et al. Antiepileptic treatment is associated with bone loss: difference in drug type and region of interest // *Journal of nuclear medicine technology*. 2013. Vol. 41, No. 3. P. 208–211. <http://dx.doi.org/10.2967/jnmt.113.124685>.
9. Kahl K.G., Greggerson W., Rudolf S. Bonemineraldensity, boneturnover, and osteoprotegerinin depressed women with and without borderline personality disorder // *Psychosom. Med*. 2006. Vol. 68. P. 669–674. <http://dx.doi.org/10.1097/01.psy.0000237858.76880.3d>.
10. Hofbauer L.C., Hamann Ch., Ebeling P.R. Approach to the patient with secondary osteoporosis // *Eur. J. Endocrinol*. 2010. Vol. 162. P. 1009–1020. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-10-0015>.
11. Huybrechts K.F., Rothman K.J., Silliman R.A. et al. Risk of death and hospital admission for major medical events after initiation of psychotropic medications in older adults admitted to nursing homes // *Can. Med. Assoc. J*. 2011. Vol. 183. P. 411–419. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.101406>.
12. Partti K., Heliövaara M. Skeletal status in psychotic disorders: a population-based study // *Psychosom. Med*. 2010. Vol. 72 (9). P. 933–940/19. <http://dx.doi.org/10.1097/psy.0b013e3181f7abd3>.
13. Gage S.H., Jones H.J., Taylor A.E., Burgess S., Zammit S., Munafò M.R. Investigating causality in associations between smoking initiation and schizophrenia using Mendelian randomization. Scientific Reports // *Springer Nature*. 2017. Vol. 7 (1). <http://dx.doi.org/10.1038/srep40653>.
14. Piotrowski P., Gondek T.M., Krolicka-Deregowska A., Misiak B., Adamowski T., Kiejna A. Causes of mortality in schizophrenia: an updated view of Europe and studies // *Psychiatr. Danub*. 2017. Vol. 29. P. 108–120. <http://dx.doi.org/10.24869/psyd.2017.108>.
15. Driver J., Weber C.E., Callaci J.J., Kothari A.N., Zapf M.A., Roper P.M., Borys D., Franzen C.A., Gupta G.N., Wai P.Y., Zhang J., Denning M.F., Kuo P.C., Mi Z., Alcohol Inhibits Osteopontin-dependent Transforming Growth Factor-1 Expression in Human Mesenchymal Stem Cells // *Journal of Biological Chemistry*. 2015. Vol. 290 (16). P. 9959–9973. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.616888>.
16. Zai C.C., Manchia M., Zai G.C., Woo J., Tiwari A.K., de Luca V., Kennedy J.L. Association study of BDNF and DRD3 genes with alcohol use disorder in Schizophrenia // *Neuroscience Letters*. 2018. Vol. 671. P. 1–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2018.01.033>.
17. Adams J.E. Quantitative computed tomography // *Eur. J. Radiol*. 2009. Vol. 71 (3). P. 415–424. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.04.074>.
18. Bushe C., Bradley A., Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: Are the reimplications for clinical biochemistry? // *Ann. Clin. Biochem*. 2010. Vol. 47. P. 292–300. <http://dx.doi.org/10.1258/acb.2010.010025>.
19. Holt R.I., Peveler R.C. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management // *Clin. Endocrinol*. 2011. Vol. 74, 2. P. 141–147. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03814.x>.
20. Shen C., Chen F., Zhang Y. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: A systematic review and meta-analysis // *Bone*. 2014. Vol. 64. P. 246–253. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2014.04.018>.

21. Elliott J.O., Moore J.L., Lu B. Health status and behavioral risk factors among persons with epilepsy in Ohio based on the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System // *Epilepsy Behav.* 2008. Vol. 12 (3). P. 434–444. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.12.001>.
22. Meier C., Kraenzlin M.E. Antiepileptics and bone health // *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease. SAGE Publications.* 2011. Vol. 3 (5). P. 235–243. <http://dx.doi.org/10.1177/1759720x11410769>.
23. El-HajjFuleihan G., Dib L., Yamout B., Sawaya R., Mikati M.A. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs // *Bone.* 2008. Vol. 43. P. 149–155. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2008.03.002>.
24. Verrotti A., Coppola G., Parisi P., Mohn A., Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2010. Vol. 112. P. 1–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.10.011>.
25. Lee R., Lyles K., Sloane R., Colón-Emeric C. The association of newer anticonvulsant medications and bone mineral density // *Endocr. Pract.* 2012. Vol. 14. P. 1–22. <http://dx.doi.org/10.4158/ep12119.or>.
26. Tarride J.E., Hopkins R.B., Leslie W.D. et al. The burden of illness of osteoporosis in Canada // *Osteoporos. Int.* 2012. Vol. 23. P. 2591–2600. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-1931-z>
27. Морозов С.П. Диагностика остеопороза с помощью асинхронной КТ-денситометрии // *Opinion. Leader.* 2018. № 1 (9). С. 28–30. [Morozov S.P. Diagnostika osteoporozosa s pomoshyu asinhronnoj KT-densitometrii. *Opinion Leader*, 2018, No. 1 (9), pp. 28–30 (In Russ.)].
28. Насырова Р.Ф., Шнайдер Н.А., Миронов К.О., Шипулин Г.А., Дрибноходова О.П., Голосов Е.А., Толмачев М.Ю., Андреев Б.В., Курьяев А.А., Ахметова Л.Ш., Лиманкин О.В., Незнанов Н.Г. Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018. Т. 10, № 4. С. 88–93. [Nasyrova R.F., Schnaider N.A., Mironov K.O., Shipulin G.A., Dribnokhodova O.P., Golosov E.A., Tolmachev M.Y., Andreev B.V., Kurylev A.A., Akhmetova L.S., Limankin O.V., Neznanov N.G. Pharmacogenetics of schizophrenia in real clinical practice: a clinical case. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 2018, No. 10 (4), pp. 88–93. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-88-93>.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 22.04.2019 г.

Контакт: Ананьева Наталья Исаевна, ananieva_n@mail.ru.

Сведения об авторах:

Ананьева Наталья Исаевна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель отделения клинической диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; профессор Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина»; e-mail: ananieva_n@mail.ru;

Лихоносова Софья Эдуардовна — врач-рентгенолог рентгенологического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ; e-mail: likhonosova.se@gmail.com;

Незнанов Николай Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ, научный руководитель отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: spbinstb@bekhterev.ru;

Мазо Галина Элевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: galina-mazo@yandex.ru;

Насырова Регина Фаритовна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: reginaf@bekhterev.ru;

Шнайдер Наталья Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: NASchnaider@yandex.ru;

Липатова Людмила Валентиновна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения органических психических заболеваний и эпилепсии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3;

Рыбакова Ксения Валерьевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения наркологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: ksenia@med122.com;

Мальшико Лариса Владимировна — ординатор первого года ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: laga5497@yandex.ru;

Гаджиева Фидан Шафаятовна — ординатор первого года ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: fidan_gadzhieva@mail.ru;

Коцюбинская Юлия Вадимовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения реабилитации психоневрологических больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: juliak66@rambler.ru;

Андреев Евгений Валерьевич — младший научный сотрудник отделения клинико-диагностических исследований, нейрофизиологии и нейровизуализации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: ev.andreev94@gmail.com.