

**СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ
ПСИХОНЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИИ:
ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ**

УДК 616.4+616.89
ББК 54.15/56.14

Рецензент:

В.К.Шамрей – доктор медицинских наук, профессор, главный психиатр Министерства обороны Российской Федерации

Современные достижения психонейроэндокринологии: от теории к практике / Под общей ред. Л.Н. Горобец, И.В. Доровских

Книга представляет собой мультидисциплинарный сборник научных работ последних лет в области относительно новой интегративной специальности – психонейроэндокринологии. Представлены как исторические этапы становления психонейроэндокринологии, так и современные аспекты её типологии и методологии. С позиций доказательной медицины освящена роль вклада гормональных факторов в этиопатогенез различных психических расстройств и клинические особенности психических нарушений, развивающихся при эндокринных заболеваниях. Изложены результаты исследования нейроэндокринного профиля современных антипсихотиков и антидепрессантов, метаболических и эндокринных побочных эффектов, связанных с их применением. Представлены практические рекомендации по коррекции и профилактике нейроэндокринных нарушений, наиболее часто развивающихся при проведении психофармакотерапии. Рассмотрены различные аспекты нарушений пищевого поведения у больных с психическими и эндокринными заболеваниями.

Книга предназначена для широкого круга специалистов – психиатров, психонейроэндокринологов, психотерапевтов, эндокринологов, неврологов, нейрохирургов и врачей общей практики.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Авторский коллектив	9
Предисловие	10
Раздел 1. Введение	11
Исторические аспекты и современный этап развития психонейро-эндокринологии	
<i>Горбеев Л.Н., Литвинов А.В.</i>	<i>11</i>
Раздел 2. Психические расстройства при нейроэндокринных заболеваниях	22
Нарушения нейроэндокринных функций и психические расстройства у пациентов с аденомами гипофиза	
<i>Астафьева Л.И., Сиднева Ю.Г., Кадашев Б.А., Калинин Б.А., Шкарубо А.Н., Кутин М.А., Фомичев Д.В., Шарипов О.И.</i>	<i>22</i>
Психические расстройства у больных сахарным диабетом 2-го типа	
<i>Бобров А.Е., Володина М.Н., Агамамедова И.Н., Никитина Т.Е., Карачёва Ю.В., Третьякова Д.А., Парпара М.А., Старостина Е.Г.</i>	<i>39</i>
Психические расстройства у больных акромегалией	
<i>Бобров А.Е., Старостина Е.Г., Александрова М.М.</i>	<i>55</i>
Психические нарушения у пациентов с гормонально-активными аденомами гипофиза	
<i>Бобров А.Е., Старостина Е.Г., Александрова М.М., Алмаев Д.Р., Павлова М.Г., Комердус И.В., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А.</i>	<i>67</i>
Эндокринно-гинекологические особенности женщин с функциональной гипоталамической аменореей	
<i>Бобров А.Е., Чернуха Г.Е., Никитина Т.Е., Агамамедова И.Н., Табеева Г.И., Гусев Д.В.</i>	<i>78</i>
Диабетическая полиневропатия	
<i>Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В., Волченкова Т.В.</i>	<i>87</i>
Психические нарушения и расстройства нейроэндокринных функций у пациентов с краниофарингиомой	
<i>Сиднева Ю.Г., Астафьева Л.И., Зайцев О.С., Ураков С.В., Доброхотова Т.А., Кадашев Б.А., Калинин П.Л., Кутин М.А., Шкарубо А.Н., Фомичев Д.Н.</i>	<i>109</i>
Раздел 3. Нейроэндокринные дисфункции у больных с психическими расстройствами	117
Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция	
<i>Горбеев Л.Н., Мазо Г.Э.</i>	<i>117</i>
Новые стратегии коррекции нежелательных нейроэндокринных явлений психофармакотерапии	
<i>Доровских И.В., Шайдеггер Ю.М., Павлова Т.А., Танкова О.И.</i>	<i>138</i>

Нейролептические метаболические нарушения как побочный эффект антипсихотиков нового поколения

Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М., Литвинов А.В., Иванова Г.П., Поляковская Т.П. 156

Причины и механизмы развития метаболических расстройств у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами

Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М., Литвинов А.В., Поляковская Т.П. 180

Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения.

Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Незнанов Н.Г. 197

Факторы риска фармакогенной прибавки веса у пациентов с аффективным расстройством

Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Незнанов Н.Г. 222

Метаболические показатели у пациентов с паническим расстройством при монотерапии пароксетином, кломипрамином и сочетанной терапии пароксетином с перициазинном

Павлова Т.А., Горобец Л.Н., Доровских И.В., Маджанова Е.Р. 236

Динамика показателей липидного профиля как фактор риска развития метаболических нарушений у больных шизофренией

Горобец Л.Н., Лорикян А.Г. 249

Изменение уровня пролактина в крови у пациентов с паническим расстройством при монотерапии пароксетином, кломипрамином и сочетанной терапии пароксетином с перициазинном

Павлова Т.А., Горобец Л.Н., Доровских И.В., Маджанова Е.Р. 257

Раздел 4. Нарушения пищевого поведения у больных с психическими и эндокринными заболеваниями 271

Нарушения пищевого поведения: различия в общности

Григорьева Е.А., Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Горобец Л.Н., Хохлов Л.К. ... 271

Возможности доказательной психотерапии в нейроэндокринологии на примере терапии пациентов с расстройством пищевого поведения

Каширина В.Ю. 292

Типология нарушений пищевого поведения у психически больных в процессе терапии антипсихотиками второго поколения

Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В., Иванова Г.П., Царенко М.А., Поляковская Т.П. 301

Особенности поведения больных с избыточной массой тела и ожирением

Бобров А.Е., Гегель Н.В., Гурова О.Ю., Романцова Т.И., Савельева Л.В. .. 318

Психопатологические аспекты нервной анорексии

Бобров А.Е. 326

Список сокращений

- 17-КС – 17-кетостероиды
BDNF – нейротрофический фактор мозга
BED – приступообразное переедание
BPRS – краткая психиатрическая оценочная шкала
CIDI – международная схема диагностической беседы с больным
DEBQ – голландский опросник пищевого поведения
DSM-IV – диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 4-го издания
FAB – батарея лобной дисфункции
GIPA – семейные изолированные аденомы гипофиза
HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии
HARS – шкала тревоги Гамильтона
HDRS – шкала Гамильтона для оценки депрессии
L-ДОФА – L-3,4-дигидроксифенилаланин
MINI-6 – краткий международный нейропсихиатрический опросник
MMSE – краткая шкала оценки психического статуса
PANSS – шкала оценки позитивных и негативных синдромов
ShARS – шкала оценки тревоги Шихана
TFEQ – трехфакторный опросник для изучения пищевого поведения
АА – антипсихотики
АВП – антипсихотики второго поколения
АГ – аденома гипофиза
АД – артериальное давление
АДН – адипонектин
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АЛК – альфа-липовая кислота
АНП – антипсихотики нового поколения
АНФ – антинуклеарный фактор
АНЦА (АНСА) – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АП – антипсихотики
АПНП – асимметричная проксимальная невропатия
Апо-А – аполипопротеин А
Апо-В – аполипопротеин В
АПП – антипсихотики первого поколения
БАВ – биологически активные вещества
БАР – биполярное аффективное расстройство
БИК – болезнь Иценко-Кушинга
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ГГ – гипергликемия
ГГГ-ось (ГТП) – гипоталамо-гипофизарно-гонадная (половая) ось
ГГН-ось (ГГА-ось) – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (адреналовая) ось

ГГТ-ось – гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось
ГИ – гормональные изменения
ГК – глюкокортикоиды
ГНА – гормонально - неактивная аденома
ГП – гиперпролактинемия
ГР – гормон роста
ДАН – диабетическая автономная невропатия
ДМНП – диабетическая мононевропатия
ДН – диабетическая невропатия
ДПНП – диабетическая полиневропатия
ДР – диабетическая радикулопатия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ИНСД – инсулиннезависимый сахарный диабет
ИПФР – инсулиноподобный фактор роста
ИР – инсулинорезистентность
ИРФ-1 – инсулиноподобный фактора роста-1
КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон
КТ – компьютерная томография
КФ – краниофарингиома
КХ – катехоламины
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МКБ-10 – международная классификация болезней 10 пересмотра
МКР – мягкое когнитивное расстройство
ММИЛ – методика многостороннего исследования личности
МН – метаболические нарушения
МНП – мононевропатия
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
МТ – масса тела
МЭН-1 – множественная эндокринная неоплазия 1 типа
НГП – нейролептическая гиперпролактинемия
НМР – нейролептические метаболические расстройства
НМЦ – нарушения менструального цикла
НПП – нарушения пищевого поведения
НЭД – нейроэндокринные дисфункции
НЯ – нежелательные явления
ОгрТНПП – ограничительный тип нарушения пищевого поведения

ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест
ОЗП9 (PHQ9) – опросник здоровья пациента (Patient Health Questionnaire-9)

ОРИП – опросник расстройств приема пищи

ПМТ – повышение массы тела

ПП – пищевое поведение

ППЭ – первый психотический эпизод

ПР – паническое расстройство

ПРЛ – пролактин

ПС – противосудорожные препараты

ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство

ПФТ – психофармакотерапия

РБС – расстройства биполярного спектра

РП – радикулопатия

РПОС – расстройства психоорганического спектра

РПП – расстройства приёма пищи

САВРАС – скрининговая анкета для выявления риска расстройств аффективного спектра

СГП – синдром гиперпролактинемии

СД1 – сахарный диабет 1 типа

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СЖК – свободные жирные кислоты

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

СПЭ – синдром пищевых эксцессов

ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СТБ – соотношение талии/бедер

СТГ – секретирующей соматотропный гормон

Т3 св. – свободный трийодтиронин

Т4 св. – свободный тироксин

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТГ – триглицериды

ТРГ – тиреотропин-рилизинг-гормон

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЦА – трициклические антидепрессанты

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГА – функциональная гипоталамическая аменорея

ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа

ФПМТ (ФПВ) – фармакогенная прибавка массы тела (веса)

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХС – холестерин

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

ЦРБ – ц-реактивный белок

ШГМ (HCL32p) – шкала гипомании (Hypomania Checklist)

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭкcТНПП – экстернальный тип нарушения пищевого поведения

ЭмцТНПП – эмоциогенный тип нарушения пищевого поведения

ЭНМГ – электроэнцефалография

ЭЭГ – электроэнцефалография

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

- Незнанов Николай Григорьевич* – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Президент Российского общества психиатров.
- Горобец Людмила Николаевна* – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России
- Литвинов Александр Викторович* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России
- Василенко Любовь Михайловна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России
- Мазо Галина Элевна* – доктор медицинских наук, ученый секретарь, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России
- Доровских Игорь Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий психиатрическим отделением ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России
- Бобров Алексей Евгеньевич* – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения консультативной и дистанционной психиатрии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России
- Григорьева Елена Алексеевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России
- Астафьева Людмила Игоревна* – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России
- Котов Сергей Викторович* – доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
- Сиднева Юлия Геннадьевна* – кандидат медицинских наук, врач-психиатр ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России
- Павлова Татьяна Алексеевна* – врач-психиатр ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России
- Каширина Вероника Юрьевна* – медицинский психолог, руководитель Медико-Психологического Центра «Белтико».

Предисловие

Появление в последние 30-40 лет новой интегративной науки – психонейроэндокринологии обусловило нарастающий мультидисциплинарный интерес специалистов к изучению роли эндокринных факторов в этиопатогенезе психической патологии, психических изменений при различных эндокринных заболеваниях, спектра активности пептидных гормонов и их свойств, фармакоэндокринной оценки современных психотропных средств и их нейроэндокринной безопасности, особенностей эндокринного синдрома при различных психосоматических заболеваниях.

Представленная коллективная монография впервые обобщает научно-практический опыт исследователей (эндокринологов, психиатров, неврологов, нейрохирургов) ведущих федеральных научно-исследовательских медицинских центров и психиатров (психотерапевтов)-практиков по актуальным проблемам психонейроэндокринологии. Тематический спектр работ включает объемную историческую справку, отражающую вклад российских ученых в становление новой «интегративной» науки. Во втором разделе монографии представлены исследования этиопатогенетических механизмов и клинических особенностей психических расстройств при гипоталамо-гипофизарных опухолях и сахарном диабете. Особое внимание уделено вторичным последствиям нейроэндокринных нарушений и их связи с психическими и периферическими неврологическими заболеваниями. Современные представления о нарушениях нейроэндокринной регуляции и ее взаимосвязи с психическими заболеваниями представлены в третьем разделе. Рассмотрены клинико-диагностические и типологические аспекты психонейроэндокринологии, даны новые оценки результатам лабораторных и инструментальных технологий. Большое внимание уделено нейроэндокринологической безопасности психофармакотерапии, как в свете новых представлений о метаболических и гормональных нарушениях при использовании антипсихотиков первого поколения и антидепрессантов, так и изучению нейроэндокринных характеристик и безопасности антипсихотиков второй генерации. Представлены новые возможности коррекции нежелательных нейроэндокринных явлений психофармакотерапии. Интересны данные о типологии нарушений пищевого поведения, а также психотерапевтический опыт лечения указанных расстройств.

Описанные теоретические мультидисциплинарные обобщения и взаимосвязи психонейроэндокринологии придают коллективной монографии оригинальность и высокую научно-практическую значимость.

Книга предназначена для психиатров, эндокринологов, неврологов, нейрохирургов, психотерапевтов и сексопатологов.

Директор Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, профессор Н.Г. Незнанов

Раздел 1

Введение

Исторические аспекты и современный этап развития психонейроэндокринологии

Горобец Л.Н., Литвинов А.В.

50-е годы XX столетия отмечены появлением ряда интегративных медицинских дисциплин, к которым, в частности, относится психиатрическая эндокринология. Возникнув на стыке двух областей знания – психиатрии и эндокринологии, новая наука разработала свои методы исследований, которые открыли перед ней широкое поле деятельности, позволив сравнительно быстро получить важные для клинической практики терапевтические результаты и выдвинуть ряд теоретических положений и концепций [8, 28].

Предпосылкой для формирования новой дисциплины послужило накопление большого количества фактического материала, который был получен в результате использования эндокринологической тактики исследования в психиатрии, а также выявление ряда психических расстройств при различной эндокринной патологии [6, 10, 13, 22, 23, 28, 34, 35].

Как самостоятельное направление психиатрическая эндокринология существует уже второе столетие после того, как в 1908 г. на конгрессе французских психиатров доктором Ленелем Лавастинином был впервые использован термин «эндокринологическая психиатрия» для обозначения дисциплины, призванной изучать психические расстройства у больных с эндокринными заболеваниями и эндокринные нарушения при психозах.

Вместе с тем, первые сообщения о наличии патологии эндокринных желез у психически больных относятся к 80-90 годам XIX столетия. Основываясь лишь на клинических методах исследования, психиатры установили ряд положений, имеющих значение и в настоящее время. Так, В. Гринингером [13] было отмечено, что беременность, послеродовое состояние матери и кормление часто способствуют развитию «сумасшествия». Г. Шюле [8] придавал большое значение исчезновению или скудности менструаций при меланхолиях. В.Ф. Чиж [30] считал, что при психозах эндокринные расстройства встречаются чаще, чем у здоровых людей, и указывал на то, что у душевнобольных взаимозависимость между эндокринной и психической сферами проявляется в возникновении эндокринной патологии при ухудшении психического состояния пациентов и ее исчезновении с окончанием психоза. С.С. Корсаков [19] указывал на связь «тучности» при душевных заболеваниях с неблагоприятным исходом психопатологических процессов.

Рядом авторов (М.С. Маслов, Н. Пенде и др.) [8, 28] была предпринята попытка на основе выявленной патологической активности со стороны той или иной эндокринной железы выделить определенные типы морфоко-нституции и темперамента и представить их в качестве конституциональной недостаточности, приводящей к развитию психических заболеваний.

Исторический интерес представляет мнение некоторых авторов, кото-рые усматривали в нарушении функции отдельной эндокринной железы основную причину развития шизофрении. В формировании «эндотоксиче-ской теории» важную роль сыграли работы Е.К. Краснушкина, В.П. Оси-пова, В.П. Протопопова и др. [22, 24]. В качестве аргумента исследователи приводили результаты реакции Абдельгардена, которая выявляла наруше-ние метаболизма эндокринных желез у больных с *dementia praecox*.

На особую роль эндокринной системы при шизофрении указывали результаты исследования морфологии желез внутренней секреции. Так, в частности, И.В. Лысаковский выявил макроскопическую патологию щито-видной железы, надпочечников, гипофиза и половых желез, что выража-лось в дегенеративных процессах паренхимы и весовых отклонениях этих органов.

Оценка патологии желез внутренней секреции как пускового механиз-ма развития психозов привела к ряду неоправданных терапевтических мероприятий: трансплантации тканей половых желез, тиреоидэктомии, адреналэктомии, кастрации, терапии гормонами [8, 18, 28, 27, 31]. В ряде случаев при применении данных методик лечения отмечалось улучшение психического состояния, зависящее, по мнению ряда авторов [6, 7, 8, 28], от стимулирующего действия гормональных препаратов или его полного отсутствия. Однако, в целом эффект эндокринной терапии при психиче-ских заболеваниях был спорным, а благоприятные результаты получались главным образом в тех случаях, когда имелась склонность к спонтанному выздоровлению или улучшению.

В ходе дальнейших исследований выяснилось следующее:

1. Шизофрения не так уж часто возникает в пубертатном возрасте и в связи с генеративными процессами.
2. У больных шизофренией не всегда удается обнаружить эндокринные сдвиги.
3. Выраженные эндокринные расстройства вовсе не обязательно приво-дят к психическим расстройствам.

Более того, ряд изменений эндокринных желез может быть связан с ос-ложняющими заболеваниями и терминальными состояниями [8, 33, 36].

В работах О. Клинебергера, Н. Пенде [6, 8, 28] встречаются данные о многочисленных попытках найти характерные нарушения психики при определенном эндокринном заболевании. В результате исследований было установлено, что при одной и той же эндокринной патологии встречают-ся различные по своей направленности психопатологические синдромы. Так, например, гипофункция щитовидной железы может сопровождаться

не только вялостью и безразличием, но и взрывчатостью, гневливостью и импульсивностью. Таким образом, на том раннем этапе развития психонейроэндокринологии исследователи пришли к заключению о сложности взаимосвязи эндокринной, нервной и психической сфер, однако на многие возникшие в то время вопросы ответа найти не удалось.

В 50-е–60-е годы XX столетия в связи с успехами экспериментальной эндокринологии вновь появились гипотезы, рассматривающие эндокринные отклонения как важные патогенетические звенья в развитии нервно-психических расстройств. Рядом исследователей [1, 8, 10, 14, 15, 20, 26] были предприняты попытки выделения тех форм психических заболеваний, для которых характерны эндокринные отклонения, а также изучения влияния эндокринного фактора на клинику, течение и прогноз этих форм с целью разработки соответствующих терапевтических рекомендаций. Р.А. Наджаров [8] обращал внимание на достаточно частое развитие выраженных эндокринных нарушений, преимущественно в виде ожирения и гирсутизма, при ядерных формах шизофрении. Он утверждал, что эти нарушения возникали в стадии стабилизации шизофренического процесса. При гебефренической форме данные нарушения появлялись рано, чаще в манифестном периоде болезни. Автор связывал эндокринные сдвиги у больных с тяжестью и злокачественностью процесса. Д.Д. Орловская [20, 21] на основании исследования большой группы больных шизофренией, у которых в процессе заболевания возникали выраженные и стойкие эндокринные дисфункции, установила, что последние являются как правило полигландулярными. Она же указывала на три наиболее частых эндокринных синдрома – гирсутизм, ожирение и инфантилизм, которые у больных шизофренией претерпевают своеобразную динамику. Подчеркивалась атипичность структуры эндокринных расстройств, выходящая за рамки известных эндокринных заболеваний и синдромов. Было высказано предположение об известном параллелизме течения шизофрении и динамики эндокринных расстройств: чем интенсивнее темп эндогенного процесса, тем скорее возникают эндокринные сдвиги. Т.А. Невзорова и Г.Я. Авруцкий [1] полагали, что острые периоды шизофрении всегда сопровождаются сложными эндокринными и вегетативными сдвигами, совокупность которых свидетельствует не только об участии в патологическом процессе гипоталамуса, но и всей диэнцефальной и мезодиэнцефальной областей. Касаясь патофизиологических механизмов развития ожирения и вирилизма у больных шизофренией, М.С. Кахана [18] полагал, что если в начальных стадиях психопатологического процесса функция коры надпочечников у многих больных снижена (что проявляется в потере массы тела, мышечной астении, гипотонии), то при дефектных состояниях функция коры надпочечников повышается, что приводит к ожирению и вирилизму [8, 28].

Особое место занимали попытки представить шизофрению на основе концепции о стрессе и общем адаптационном синдроме по Г. Селье. Однако результаты исследования системы гипофиз-надпочечники, проведенные

для обоснования этой гипотезы, равно как и попытки эндокринной терапии на основе гормонального анализа оказались противоречивыми.

Наряду с изучением патогенетических механизмов эндокринных нарушений при шизофрении ученых интересовал важный научно-практический вопрос установления корреляций между гормональными показателями и клинической картиной заболевания. Первые исследования в этом направлении показали определенные зависимости между уровнем 17-кетостероидов (17-КС) и психическим состоянием больных [10, 15, 28, 29]. Они проявлялись в положительной корреляции между высокими цифрами 17-КС и двигательным возбуждением, и растерянностью. Нормализация гормональных показателей соответствовала редукции психопатологической симптоматики. При изучении реактивности коры надпочечников и гонад на стимуляцию АКТГ при непрерывнотекущей шизофрении была выявлена зависимость между измененной реактивностью этих желез и длительностью заболевания. Рядом авторов [28, 33] была выявлена разница гормональных уровней у больных параноидной и гебефренической формами шизофрении. В обеих группах уровни гонадотропинов, АКТГ и половых гормонов были снижены, а цифры гормонов надпочечников и щитовидной железы не отличались от нормы.

Относительно выраженности эндокринных расстройств при шизофрении у большинства исследователей имелось определенное единство мнений [6, 7, 8, 15, 20, 21, 32, 36]. Так, например, было установлено, что тяжелая эндокринная патология в виде сахарного диабета, акромегалии, болезни Аддисона и Иценко-Кушинга является при психических заболеваниях редкостью, а преобладают транзиторные, рудиментарные и полиморфные расстройства, которые занимают некоторое промежуточное положение между нормой и патологией и выявляются с помощью определенных функциональных проб и нагрузок. Было установлено положение, согласно которому в основе эндокринных нарушений при шизофрении лежит дисрегуляция центральных механизмов и, в первую очередь, диэнцефальной области.

Необходимо указать на значительный вклад в исследование эндокринного фактора при шизофрении, который внесли работы отечественных ученых, таких как С.Г. Жислин, А.И. Белкин, Д.Д. Орловская и др.

Большое значение в понимание взаимоотношений эндокринных и нервно-психических процессов имели работы М. Bleuler [32]. Он одним из первых отошел от принятых в психоэндокринологии схем, трафаретов и стандартов, отметив особое значение для клиники психических расстройств темпа нарастания эндокринной патологии, преморбидных особенностей личности, связь нарушения гормональной регуляции с различными по своей направленности расстройствами в сфере влечений, побуждений, импульсов и элементарных эмоций.

Как указывает автор, при тяжелых и бурно развивающихся нарушениях функции желез внутренней секреции наблюдаются психозы типа острой экзогенной реакции. При хронических эндокринных заболеваниях имеет ме-

сто амнестический синдром. И, наконец, при длительных, но сравнительно легких эндокринных заболеваниях психопатологическая симптоматика характеризуется расстройством единства влечений, нарушением инстинктов, побуждений и настроений. Указанные изменения психики, встречающиеся наиболее часто при эндокринных заболеваниях и не доходящие до степени психоза, М. Bleuler объединил в понятие «эндокринный психосиндром». Автор особо подчеркивал, что эндокринный психосиндром неспецифичен для патологии какой-нибудь одной железы внутренней секреции, а встречается при любых эндокринных заболеваниях, даже с диаметрально противоположным типом расстройства обмена веществ (например, гипер- и гипотиреоз). При этом нет строгого параллелизма между ухудшением соматического состояния и нарастанием психопатологических симптомов. Выраженность эндокринного психосиндрома во многом зависит, как отмечал М. Bleuler, от преморбидных и наследственных особенностей личности. Подчеркивалась возможность появления соответствующих психопатологических картин и при различных неэндокринных заболеваниях. В то же время, автор отмечал, что внутри рамок эндокринного психосиндрома патология той или иной железы имеет свои особенности. Однако, это не важно в характеристике эндокринного психосиндрома. Главное значение заключается в том, что все психопатологические картины можно объединить в рамки единого синдрома, характерного для всех эндокринных заболеваний.

Трудно оспорить тот факт, что появление в 70-х–90-х годах XX столетия современных методов исследования гормонов (радиоиммунных, радиохимических и иммуноферментных), открытие ряда пептидных гормонов и гипоталамических рилизинг- и ингибирующих факторов, применение нейropsихологических методик, проведение многочисленных экспериментальных и клинических фундаментальных исследований позволило доказать неразрывную связь и взаимовлияние эндокринной, нервной, иммунной систем и психики [2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 12].

Современный этап развития психиатрической эндокринологии, который А.И. Белкин определял, как «интегративный», можно охарактеризовать следующими основными особенностями: создание собственного понятийного аппарата, разработка теоретических положений и концепций и определение перспективных направлений исследований данной дисциплины.

Основной понятийный аппарат составляют:

1. *Поведенческая эндокринология* – это область знаний, изучающая влияние гормонов на онтогенез ЦНС и формирование ряда генетически запрограммированных поведенческих и эмоциональных реакций (гнев, депрессия, агрессивность и др.). Оказалось, что как ускоренное, так и замедленное развитие отдельных структур головного мозга может быть тесно связано с гормональной регуляцией. Исследования показали, что этот феномен имеет прямое отношение не только к девиантным формам поведения, но и к

патогенезу некоторых психических заболеваний, происхождение которых до сих пор не выяснено. Большая часть трудов в этой области посвящена половому поведению.

2. *Психоэндокринная реактивность* подразумевает изучение типов психоэндокринных реакций человека на стрессовые ситуации. Важным аспектом при этом является поиск гормональных антистрессовых механизмов, которые в противоположность стресс-реакции исследованы крайне недостаточно. Антистрессовые реакции (активное выключение из борьбы), «игнорирование» неблагоприятных факторов внешней среды (включая современные экологические условия) и др. обеспечивают организму относительную свободу существования, несмотря на продолжающееся отрицательное влияние внешних воздействий. По-видимому, гипоталамус и тимус являются весьма важными гормональными системами, отвечающими за адаптацию.

3. *Эндокринный психосиндром*, выделенный швейцарским психиатром М. Bleuler как преимущественный тип психических изменений при различных относительно нетяжелых эндокринных и других соматических заболеваниях. Концептуальный подход, предложенный М. Bleuler, нашел отражение в результатах многочисленных исследований, проведенных в последние годы в различных областях соматической медицины (онкология, гинекология, эндокринология и др.) и позволил уточнить особенности психических нарушений при болезни Грейвса, сахарном диабете I и II типов, раке молочной железы, синдроме истощения яичников, хирургической менопаузе и т.п.

4. *Генетическая эндокринология* – раздел, изучающий генетические дефекты гормональной регуляции, имеющие отношение к некоторым формам психических расстройств.

5. *Психологическая эндокринология*, изучающая нейроэндокринные особенности психических процессов у здоровых лиц.

6. *Психоэндокринологическая биоритмология* – изучение гормональных биоритмов (сезонных, месячных, суточных, часовых) и их сдвигов под влиянием эмоциональных реакций, психопатологических расстройств, органического поражения головного мозга, возрастного фактора и др. Признание ритмичности гормональной секреции позволило определить «нормальные» значения концентрации гормонов в определенные временные промежутки и понять некоторые патофизиологические аспекты болезни, характеризующиеся специфической циркадностью. Изучение гормональных ритмов привело к пересмотру концепций о природе и диапазоне гормональной секреции и центральной регуляции гормональной функции. В клинической психоэндокринологии определение циркадного ритма секреции гормонов приобретает исключительное значение и вытесняет определение базального их уровня в крови и моче. Это объясняется тем, что при многих патологических состояниях циркадный ритм секреции гормонов нарушен, в то время как базальный уровень секреции остается нормальным. Исследо-

вание этой области имеет особое значение для психиатрической клиники, занимающейся проблемами фазности, периодичности, циркулярности.

7. *Нейроиммуноэндокринология* – объектом ее изучения являются механизмы, лежащие в основе взаимодействия главных регулирующих систем: нервной, иммунной и эндокринной.

К настоящему времени в психонейроэндокринологии разработаны следующие **фундаментальные положения**:

1. Эндокринная система, также как вегетативная и скелетно-мышечная, составляет эффекторный аппарат и участвует во взаимодействии нервно-психических процессов.

2. Головной мозг следует рассматривать не только как «мишень» для гормонов, но и как орган, продуцирующий гормоны.

3. Церебральные механизмы интегрируют организм не только нервным, но и гуморальным путем.

4. Под термином «эндокринная система» следует понимать не одну, а четыре системы, тесно взаимодействующих между собой: аутокринную, функционирующую на клеточном уровне; диффузную (АПУД-система), состоящую из клеток-апудоцитов, которые имеются во всех тканях и органах и продуцируют биологически активные вещества; тканевую – это клетки многих органов и тканей, выполняющих особую эндокринную функцию (продукция нейромедиаторов и трансформация одних гормонов в другие); нейроэндокринную, которую образуют специализированные органы: периферические железы внутренней секреции, гипофиз и гипоталамус.

5. Изучение свойств гормонов позволило сформулировать следующие положения: а) определить спектр психотропной активности пептидных гормонов (см. табл. 1) и б) установить основные свойства гормонов, к которым относится их бинарность, т.е. способность влиять одновременно на соматические и психические процессы; так называемый «тоннельный» эффект, под которым подразумевается способность гормонов оказывать свое влияние только в определенной ситуации; специфичность их активности в зависимости от возрастных периодов жизни индивида (пубертат, климакс, старение и др.).

Таблица № 1

Седация	Двигательное поведение	Половое поведение	Агрессивное поведение	Память, обучение, внимание	Аппетит	Настроение
Соматостатин	Тиролиберин Соматостатин Эндорфины	Люлиберин Эндорфины	Тиролиберин	АКТГ Вазопрессин Окситоцин Меланоцит-стимулирующий гормон	Тиролиберин Эндорфины Холецистокинин Лептин	Эндорфины Тиролиберин

Влияние пептидных гормонов на психические процессы

Перспективные направления исследований в психонейроэндокринологии

Опираясь на богатый опыт как отечественной, так и зарубежной науки, современные научные представления и исследования, проводящиеся в последние годы в России, можно сформулировать перспективные направления данной дисциплины [4, 12, 16, 25].

Во-первых, крайне важным является изучение роли эндокринного фактора во всей этиопатогенетической цепи развития психической патологии: возникновения, клинического оформления, динамики, прогноза, исхода и распространенности. Это связано с существенным видоизменением клиники и течения психических расстройств, с так называемым лекарственным патоморфозом, что, безусловно, требует более генерализованного применения в психиатрических исследованиях «эндокринной» стратегии, позволяющей уточнить роль интимных биологических механизмов в формировании психопатологических расстройств на современном этапе.

Во-вторых, появление нового поколения психотропных средств (антипсихотиков второго и третьего поколений, антидепрессантов с селективным спектром действия, специфических антиконвульсантов) нуждается в дополнительной фармако-эндокринологической оценке иного, по сравнению с препаратами прошлого поколения, спектра нейроэндокринных побочных эффектов указанных препаратов.

В-третьих, большой прогресс в синтезировании синтетических пептидных соединений привел к появлению в клинической практике большого количества новых препаратов, таких как семакс, селанк, либерон, пиладокс, даларгин и др., которые нуждаются во взвешенной оценке профиля их психотропной активности и разработке показаний к применению у больных с различными формами психической патологии.

В-четвертых, безусловно важным является продолжение изучения особенностей эндокринного психосиндрома при различных психосоматических расстройствах с учетом социальных, экологических и возрастных факторов; психоэндокринной реактивности; психологической эндокринологии; генетической эндокринологии. Несомненно, дальнейшее изучение функциональных связей между поведением человека, его эндокринной системой и социальными факторами (в первую очередь, межличностными отношениями) расширит наше представление о приспособительных возможностях личности с ее необычайной способностью справляться с огромными перегрузками [8, 9, 17].

В-пятых, следует отметить появление в последней четверти XX века новой науки – психонейроэндокринологии, задачами которой являются изучение и интеграция вопросов, связанных с функциями гормонов в организме – от молекулярно-клеточного уровня до различных аспектов психической деятельности человека. Продолжение исследований этой области знаний приведет к пониманию механизмов действия гормонов в мозге и позволит эффективно использовать эти знания при терапии различных нервно-психических расстройств.

Заключение. Современный уровень науки, разработка различных научных направлений, тесный контакт между клиницистами, биологами, фармакологами и генетиками позволяет надеяться на то, что в ближайшее время возможности психонейроэндокринологии расширятся и приведут к дальнейшему прогрессу в управлении функциями организма, познании гуморально-рецепторных основ деятельности головного мозга, что позволит применить полученные знания в прикладной психиатрической и эндокринологической практике.

Литература

1. Авруцкий Г.Я. Современные психотропные средства и их применение при лечении шизофрении. – М. – 1964. – 304 с.
2. Адигамов М.М., Беляева В.В. Латерализационные и межполушарные эффекты пептидных гормонов у больных алкоголизмом // В сб. «Новые направления в психиатрической эндокринологии» Московского НИИ психиатрии МЗ РФ. – М. – «Гуманитарий». – 1999. – С. 125-126.
3. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. От нейроэндокринологии к нейроиммунно-эндокринологии // В сб. «Нейроэндокринология-2003. Всероссийская конференция с международным участием (Санкт-Петербург, 23-25 сентября 2003 г.)». – Тезисы докладов. – СПб. – 2003. – с. 4.
4. Акмаев И.Г. Нейроэндокринология: вчера и сегодня // В сб. «Актуальные проблемы нейроэндокринологии». Материалы III Всероссийской научно-практической конференции (Москва, 6-7 октября 2003 г.). – М. – 2003. – С. 11-27.
5. Ашмарин И.П. Место олигопептидов в механизмах памяти. Теоретические и прикладные аспекты // В кн. «Теоретические основы патологических состояний». – Л. – «Наука». – 1980. – С. 168-172.
6. Белкин А.И. Клинические особенности шизофрении у больных с измененной функцией щитовидной железы // Дисс.... канд. мед. наук. – М. – 1960. – 313 с.
7. Белкин А.И. Особенности клиники и лечения шизофрении у больных с недоразвитием половых желез // Ж. «Вопросы социальной и клинической психоневрологии». – М. – 1965. – С. 434-439.
8. Белкин А.И., Лакуста В.Н. Биологическая терапия психических заболеваний (Под ред. д.м.н., проф. В.В. Ковалева). – Кишинев. – «Штиница». – 1983. – 216 с.
9. Болдова Е.Г. Клиника и динамика эндокринного психосиндрома у больных раком молочной железы // В сб. «Новые направления в психиатрической эндокринологии» Московского НИИ психиатрии МЗ РФ. – М. – «Гуманитарий». – 1999. – С. 45-56.
10. Вертоградова О.П. Гормональные исследования больных шизофренией в остром периоде заболевания // В сб. «Вопросы клиники, лечения, патогенеза шизофрении и психических нарушений при сосудистых заболеваниях». – М. – 1960. – С. 19-21.

11. Гомазков О.А. Функциональная биохимия регуляторных пептидов. – М. – «Наука». – 1992.
12. Гончаров Н.П. Нейростероиды и функции мозга // В сб. «Актуальные проблемы нейроэндокринологии». Материалы III Всероссийской научно-практической конференции (Москва, 6-7 октября 2003 г.). – М. – 2003. – С. 216-224.
13. Гринингер В. Душевные болезни. – 2-е изд. – СПб. – 1875. – 160 с.
14. Гурович И.Я. Побочные эффекты и осложнения при нейролептической терапии больных шизофренией // Диссертация... доктора медицинских наук. – М. – 1971. – 443 с.
15. Жислин С.Г. К вопросу о роли эндокринного фактора в клинике шизофрении и психозов позднего возраста // В сб. «Проблемы психиатрии». – Т. 2. – М. – 1962. – С. 3-19.
16. Иловайская И.А. Головной мозг – источник и орган-мишень для половых стероидов // В сб. «Актуальные проблемы нейроэндокринологии». Материалы III Всероссийской научно-практической конференции (Москва, 6-7 октября 2003 г.). – М. – 2003. – С. 224-228.
17. Каменецкая Г.Я. Депрессивные расстройства, развивающиеся после овариоэктомии. Клинико-психопатологическая оценка, принципы комплексной терапии // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. – М. – 2002. – 22 с.
18. Кахана М.С., Кахана А.М. К патогенезу гипоталамического ожирения // Ж. «Сов. медицина». – 1961. – № 9. – С. 72-75.
19. Корсаков С.С. Курс психиатрии. – Изд. 2-е, перераб. – СПб. – 1901. – Т. 1-2. – 113 с.
20. Орловская Д.Д. О взаимоотношениях полигландулярных (диэнцефальных) расстройств и клинических проявлений шизофрении // В сб. «Физиология и патология гипоталамуса». – М. – 1965. – С. 203-204.
21. Орловская Д.Д. Клинические особенности эндокринных нарушений, развивающихся в течении шизофрении // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1968. – Т. 68. – Вып. 5. – С. 735-742.
22. Осипов В.П. Курс общего учения о душевных болезнях. – Берлин. – 1923. – 738 с.
23. Полищук И.А. Эндокринологические вопросы психиатрии // В сб. «Труды государственного научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева». – Л. – 1963. – С. 157-170.
24. Протопопов В.П. Патологические основы рациональной терапии шизофрении // В сб. «В.П. Протопопов. Избранные труды». – Киев. – 1961. – С. 369-464.
25. Сапронов Н.С., Федотова Ю.О., Рейхард Б.А. Психонейроэндокринология: прошлое, настоящее, будущее // В сб. «Нейроэндокринология-2003. Всероссийская конференция с международным участием (Санкт-Петербург, 23-25 сентября 2003 г.)». – Тезисы докладов. – СПб. – 2003. – С. 59-61.

26. Свет-Молдавская Е.Д. Изучение эндокринных нарушений у психически больных женщин // В сб. «Гормональные нарушения при некоторых нервно-психических заболеваниях». – М. – 1957. – С. 92-119.
27. Серейский М.Я. К вопросу о лечении шизофрении гравиданом // Ж. «Невропатология и психиатрия». – 1937. – Т. 6. – Вып. 2. – С. 209-211.
28. Таллер М.Б. Психофармакотерапия и морфофункциональная предрасположенность в генезе эндокринных расстройств больных шизофренией // Дисс. ... канд. мед. наук. – М. – 1986. – 168 с.
29. Хрисанфова Е.Н. Некоторые аспекты гормональных исследований в антропологии. I. Опыт изучения количественных соотношений между половыми гормонами и зависимыми от них дифференцировками // Ж. «Вопросы антропологии». – М. – 1971. – Вып. 37. – С. 63-76.
30. Чиж В.Ф. Учебник психиатрии. – СПб-Киев. – 1911. – 345 с.
31. Юдин Т.И. Частичная тиреоидэктомия при dementia praecox // Ж. «Современная психиатрия». – 1910. – № 1. – С. 149-196.
32. Bleuler M. Endokrinologische Psychiatrie. – Schtuttgart. – Thieme. – 1954. – 498 s.
33. Brambilla F., Cazzullo C.I., Riggi F. Endocrinology in Chronic Schizophrenia // In “Diseases of the Nervous System”. – 1967. – Vol. 28. – No. 14. – P. 745-748.
34. Mayer-Gross W., Eliot S., Roth M. Clinical Psychiatry. – London. – 1960. – P. 235-236.
35. Münzer F., Pollak W. Über Veränderungen endokriner organe und des gehirus Schizophrenie (Dementia praecox) // In “Ztschr. Neurol. Psychiat.” – 1925. – No. 95. – S. 376-410.
36. Reiss M. Neuroendocrinology and Psychiatry (A Critical Assessment of Present Status) // In “International Journal of Neuropsychiatry”. – 1967. – Vol. 3. – No. 6. – P. 441-465.

Раздел 2

Психические расстройства при нейроэндокринных заболеваниях

Нарушения нейроэндокринных функций и психические расстройства у пациентов с аденомами гипофиза

*Астафьева Л.И., Сиднева Ю.Г., Кадашев Б.А., Калинин Б.А.,
Шкарубо А.Н., Кутин М.А., Фомичев Д.В., Шарипов О.И*

1. Нарушения нейроэндокринных функций и психические расстройства у пациентов с пролактиномами

Пролактиномы - опухоли из лактотрофных клеток гипофиза, продуцирующих ПРЛ в избыточном количестве. Маркером пролактиномы является высокий уровень ПРЛ, обычно выше 2000 мЕд/л (100 нг/л), и наличие опухоли гипофиза по данным МРТ исследования.

Согласно современным публикациям распространенность аденом гипофиза в популяции составляет 680-940 случаев на миллион населения. При этом пролактиномы являются наиболее часто встречаемыми и выявляются в 51-66% случаев всех опухолей гипофиза [1,2,3,4].

Пролактиномы выявляются у женщин и мужчин преимущественно в репродуктивном возрасте. Помимо этого, имеется значимое гендерное различие в частоте встречаемости (в 2,8-4,3 раз чаще встречаются у женщин) и возрастные различия. У детей пролактиномы выявляются крайне редко и в основном в пубертатном периоде. Частота встречаемости этих опухолей у пожилых людей также низкая. Среди пациентов с аденомами гипофиза старше 65 лет пролактиномы выявляются только в 4-10% случаев [5].

В зависимости от размера выделяют микропролактиномы (аденомы размером менее 10 мм в диаметре) и макропролактиномы (более 10 мм в диаметре). Большие и гигантские пролактиномы редки, описаны в основном у мужчин и для лечения представляют самую сложную из всех группу пролактином [6].

Клиническая картина микропролактином проявляется синдромом гиперпролактинемии, который у женщин проявляется нарушением менструального цикла различной степени от олиго-/опсоменореи до аменореи (первичной и вторичной), хронической ановуляцией и бесплодием. К частому проявлению гиперпролактинемии относится синдром поликистозных яичников. Стимуляция ПРЛ молочных желез приводит к появлению лактореи.

Однако этот процесс зависит от уровня эстрогенов в крови; при этом у женщин с длительным дефицитом эстрогенов отмечается регресс лактореи.

Клиническая картина у мужчин с гиперпролактинемией проявляется снижением либидо, эректильной дисфункцией, нарушением качества спермы (олигозооспермией, астенозооспермией, азооспермией) и бесплодием [7]. Гиперпролактинемия является одной из частых причин мужского бесплодия (до 15 % случаев), в связи с чем, у каждого мужчины с бесплодием целесообразно определение ПРЛ.

При длительной гиперпролактинемии из-за часто появляющегося дефицита эстрогенов у женщин и андрогенов у мужчин развивается остеопороз, характеризующийся снижением костеобразования и сопровождающийся снижением уровня остеокальцина в крови. У 40-60% пациентов отмечается ожирение и инсулинорезистентность.

При макропролактиномах помимо синдрома гиперпролактинемии выявляются симптомы «масс-эффекта» опухоли, характер которых определяется преимущественным направлением роста опухоли. Супраселлярный рост опухоли приводит к появлению зрительных нарушений в виде битемпоральной гемианопсии и снижению остроты зрения; инвазия в кавернозный синус – к поражению III и VI пар черепных нервов и появлению глазодвигательных нарушений; гипопитуитарные нарушения могут возникать в результате непосредственного сдавления аденогипофиза, нарушения гипоталамического контроля вследствие компрессии стебля гипофиза.

Помимо нейроэндокринной симптоматики, в клинической картине могут отмечаться и нарушения психической сферы. У пациентов с микропролактиномой выявляемые эмоциональные нарушения зачастую вторичны, выступают как реакция на основные проявления клинической симптоматики, с переживанием таких расстройств, как бесплодие, ожирение, снижение либидо и потенции. В литературе описаны эмоциональная лабильность, астения, нарушение сна (у 30% больных); а также неспецифические симптомы в виде утомляемости, слабости, снижения концентрации внимания и запоминания (до 25 %) [8,9].

В случаях с макропролактиномой вследствие роста опухоли и раздражения/вовлечения соответствующих структур головного мозга психические нарушения могут быть представлены уже более выраженными нарушениями: эмоционально-волевыми, личностными и мнестическими. Встречаемость их колеблется в литературе от 3 до 30%. Распространение опухоли супра- и/или латероселлярно может вызывать эпилептические приступы. Симптоматическая эпилепсия встречается от 4% до 19%, в большинстве случаев при макропролактиномах с супра-латероселлярным ростом опухоли. Описаны парциальные приступы со вторичной генерализацией (65%), сложные (26%) и простые парциальные (13%) приступы и их сочетания [8,9].

Как правило, микропролактиномы ассоциированы с уровнем ПРЛ более 2000-3000 мЕд/л (100-150 нг/л), макропролактиномы с уровнем ПРЛ более

10000 мЕд/л (500 нг/л). Гигантские пролактиномы могут вызывать повышение уровня ПРЛ свыше 200000-300000 мЕд/л (10000-15000 нг/л).

Гиперпролактинемию менее 2000 мЕд/л (100 нг/л) можно трактовать как умеренную, и ее причины могут быть различны: нарушение дофаминергической регуляции при компрессии ножки гипофиза гормонально-неактивными опухолями гипоталамо-гипофизарной области, лимфоцитарный гипофизит, первичный гипотиреоз, феномен макропролактинемии и др. Частые диагностические ошибки в практике связаны с феноменом макропролактинемии в случаях выявления гиперпролактинемии у пациентов при отсутствии каких-либо клинических проявлений. У пациентов с гиперпролактинемией рекомендуется исключение феномена макропролактинемии во избежание неоправданного назначения агонистов дофамина.

Медикаментозный метод лечения пролактином в настоящее время является основным. Для лечения микро- и макропролактином применяются препараты из группы агонистов дофамина: каберголин, бромокриптин, хинаголид.

В настоящее время препаратом выбора для лечения гиперпролактинемии, в том числе опухолевого генеза, является каберголин. Каберголин зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат в лечении ПРЛ-секретирующих микро- и макроаденом гипофиза [10].

Как бромокриптин, так и каберголин показали хороший профиль безопасности при продолжении терапии на ранней стадии беременности. Последующие обследования детей, матери которых получали бромокриптин или каберголин во время беременности, не выявили каких-либо аномалий развития. Тем не менее, учитывая, что одной из целей лечения является индукция беременности, рекомендуется отмена агонистов дофамина у большинства женщин с пролактиномой при подтверждении беременности. Исследование ПРЛ во время беременности неинформативно и не отражает активность опухоли. Грудное вскармливание не оказывает провоцирующего влияния на рост опухоли и не противопоказано женщинам с пролактиномой. Однако рекомендуется ограничить период кормления до 6-12 мес. В случае отрицательной динамики роста опухоли во время беременности целесообразен отказ от грудного вскармливания.

Наибольшие трудности в лечении представляют пролактиномы, резистентные к медикаментозной терапии. К ним относят опухоли, размер которых в ходе лечения не уменьшается менее 50% от первоначального объема или отсутствует нормализация уровня ПРЛ на фоне максимально переносимых доз агонистов дофамина[10].

В настоящее время возможны следующие методы лечения больных с фармакорезистентными опухолями: 1) Назначение другого препарата из группы агонистов дофамина. 2) Прогрессивное повышение дозы препарата. 3) Хирургическое лечение трансфеноидальным доступом может быть альтернативным методов лечения пациентов с потенциально удаляемой пролактиномой. 4) Лучевое лечение может быть эффективно в контроле

роста опухоли, хотя его эффективность в нормализации ПРЛ низкая, применяется только при неэффективности медикаментозного и хирургических методов лечения. 5) Женщинам с микроаденомой, которые не планируют беременность, может быть назначена терапия эстрогенами. В отношении макропролактином, учитывая риск прогрессии опухоли, эти методы практически не применяются.

Абсолютными показаниями для хирургического метода лечения пролактином, помимо фармакорезистентных случаев, являются и развившиеся осложнения: кровоизлияние в аденому гипофиза и ликворея на фоне приема агонистов дофамина.

Одним из альтернативных методов медикаментозного лечения может быть трансфеноидальное эндоназальное эндоскопическое удаление эндоселлярных пролактином. Результаты радикального удаления достигают 80-90%, а риск нейрохирургического лечения крайне низкий.

2. Нарушения нейроэндокринных функций и психические расстройства у пациентов с акромегалией

Акромегалия – постепенно прогрессирующее нейроэндокринное заболевание, вызываемое в большинстве случаев аденомой гипофиза, секретирующей соматотропный гормон (СТГ). Клинические проявления акромегалии являются следствием хронической гиперсекреции СТГ и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИРФ-1) и включают в себя изменение внешности, спланхномегалию, артралгии (75%) и такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия (33-46%), сахарный диабет 2 типа (15-38%), синдром ночного апноэ (60-70%), карпальный туннельный синдром (20-60%) [11,12].

Отсутствие своевременного лечения акромегалии приводит к повышенному риску смертности, высокой частоте инвалидизации, а также существенно ухудшает качество жизни пациентов с этой патологией. Крайне тяжелым и опасным осложнением акромегалии является развитие кардиомиопатии, сопровождающейся гипертрофией стенок желудочков, диастолической и систолической дисфункцией, снижением фракции выброса и сердечной недостаточностью вплоть до развития дилатационной кардиомиопатии. Контроль акромегалии, артериальной гипертензии и акромегалической кардиомиопатии является основным условием для снижения смертности больных.

Влияние акромегалии на риск и смертность от онкологических заболеваний является спорным. У 19% пациентов с акромегалией в возрасте до 40 лет выявляются полипы толстого кишечника, тогда как в общей популяции эта частота не превышает 4,4% случаев. Рекомендуется проведение колоноскопии каждые 5 лет при наличии полипов и при стойком повышении уровня ИРФ-1; и каждые 10 лет у пациентов без полипов и с нормальным уровнем ИРФ-1.

Акромегалия часто ассоциирована с патологией щитовидной железы, и ее регулярное обследование которой является необходимым. У 54% пациентов выявляются узловой зоб, у 18-20% – диффузный зоб, а у 1,2-7,2% – папиллярный рак щитовидной железы, который является одним из наиболее часто диагностируемых злокачественных опухолей при акромегалии.

Помимо этого, в клинической картине могут выявляться и психические нарушения (63%), представленные в основном эмоциональными нарушениями. Нейрокогнитивные нарушения описаны в 2-33% случаев. У 60% пациентов выражены неспецифичные, в основном астенические симптомы с лабильностью настроения, нарушением сна; до 35% – стойкая дисфория, тревога и депрессия и другие нарушения [9]. Эмоциональные нарушения, в том числе и расстройства личности, вследствие нарушения самооценки, изменения внешности, нарушения межличностных отношений и социальной дезадаптации, тревожно-депрессивные проявления могут значительно снижать качество жизни у таких пациентов.

Диагностика акромегалии. Согласно современным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению акромегалии, для гормональной диагностики акромегалии необходимо исследование уровня ИРФ-1 и уровней СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Гормональными критериями акромегалии является повышенный уровень ИРФ-1 и отсутствие подавления уровня СТГ <1 нг/мл в ходе ОГТТ. Не рекомендуется однократное исследование уровня СТГ для диагностики акромегалии. Нормальный уровень ИРФ-1 исключает диагноз акромегалии. Его исследование показано всем пациентам с типичными клиническими проявлениями акромегалии, а также пациентам без этих проявлений, но имеющих несколько из следующих состояний: синдром ночного апноэ, сахарный диабет 2 типа, распространенные артралгии, карпальный туннельный синдром, повышенное потоотделение, артериальная гипертензия. Кроме того, рекомендуется исследование уровня ИРФ-1 всем пациентам с опухолями/образованиями хиазмально-селлярной области. ИРФ-1 можно измерять в любое время дня, вне зависимости от приема пищи. Оценка его уровня должна проводиться с учётом половых и возрастных норм.

Стандартная методика исследования уровня СТГ в ходе ОГТТ заключается в заборе крови на исследование уровня СТГ утром натощак с дальнейшим приемом пациентом 75 г глюкозы, разведенной в воде, перорально с исследованием уровня СТГ каждые 30 мин в течение 2-х часов (30 мин, 60 мин, 90 мин, 120 мин). Снижение надир (наименьшего уровня) СТГ <1 нг/мл в течение 2-х часов исключает диагноз акромегалии [13,14].

Лечение акромегалии. Общие цели лечения акромегалии включают нормализацию уровней СТГ и ИРФ-1, уменьшение объема опухоли, регресс симптомов заболевания, лечение осложнений акромегалии и снижение риска смертности. Применяются три основных метода лечения акромегалии: хирургическая аденомэктомия, медикаментозная терапия и стереотаксическая радиотерапия/радиохирургия.

В настоящее время методом выбора является транссфеноидальное удаление аденомы гипофиза, которое должны проводить нейрохирурги с большим опытом гипофизарной хирургии в крупных медицинских центрах, специализирующихся на проведении такого рода операций. Это приводит к высоким показателям радикальности удаления аденомы гипофиза и низкому риску послеоперационных осложнений. В настоящее время при соблюдении этих условий результаты хирургической ремиссии достигают 85% случаев при микроаденомах и 40-50% при макроаденомах гипофиза. Хирургическое лечение показано в качестве первичного метода лечения большинству пациентов вне зависимости от локализации опухоли.

Медикаментозная терапия. Терапия аналогами соматостатина показана пациентам с синдромом ночного апноэ или сердечной недостаточностью в качестве предоперационной подготовки для уменьшения хирургических осложнений, связанных с тяжелой сопутствующей патологией. Аналоги соматостатина могут быть назначены в качестве первичной терапии у пациентов с радикально неоперабельными опухолями, растущими в кавернозные синусы при условии отсутствия компрессии хиазмы, или у пациентов, имеющих чрезмерно высокий риск хирургического лечения.

После нерадикальной операции при отсутствии клинико-биохимического контроля заболевания всем пациентам показана медикаментозная терапия. Препаратами выбора являются пролонгированные аналоги соматостатина. Агонисты дофамина могут быть назначены при умеренных проявлениях акромегалии и/или уровне ИРФ-1, превышающем норму не более чем в 1,5-2 раза. В случае неэффективности этих препаратов рекомендована терапия пегвисомантом, однако в России этот препарат в настоящее время не зарегистрирован. Кроме того, может быть эффективно комбинированное медикаментозное лечение.

Лучевое лечение (стереотаксическая радиотерапия или радиохирugia) при акромегалии в качестве первичного метода лечения имеет ограниченное значение и применяется только при невозможности проведения аденомэктомии при наличии абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению, отказу больного от операции, либо отсутствию эффекта или непереносимости медикаментозной терапии [11,12,13,14].

3. Нарушения нейроэндокринных функций и психические расстройства у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза. Увеличение секреции АКТГ приводит, в свою очередь, к повышенной выработке кортизола корой надпочечников и проявляется клинической картиной гиперкортицизма. Регистрируется у 1,2-1,7 вновь выявленных больных на 1 млн. населения в год, а его распространённость составляет 40 случаев на 1 млн населения. Жен-

щины болеют чаще, чем у мужчины. По данным разных авторов это соотношение составляет 5-8:1. Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные нарушения являются наиболее распространенными причинами смерти при БИК.

Клиническая картина. Ожирение и метаболические изменения выявляются у 80-85% пациентов с БИК. Характерным клиническим симптомом являются центральное распределение подкожно-жировой клетчатки с преимущественным отложением в области живота, плечевого пояса, надключичных пространств и шейных позвонков («климактерический горбик»), а также в области лица с появлением яркого румянца («матронизм»).

К классическим кожным проявлениям БИК относятся угревая сыпь, акне, геморрагии и стрии красно-фиолетового цвета на теле. Наличие гематом при незначительных травмах является следствием повышенной ломкости капилляров и истончения кожи.

Нарушения менструального цикла отмечается у 56 % женщин; снижение либидо и эректильная дисфункция – у 47% мужчин с БИК, а также бесплодие у пациентов обоих полов.

Самым существенным с точки зрения тяжести и прогноза заболеванием является поражение сердечно-сосудистой системы. Гипернатриемия, вызванная избытком кортизола, является одной из причин артериальной гипертензии. Распространенность артериальной гипертензии при БИК составляет около 70 % случаев. Сочетание артериальной гипертензии с нарушениями метаболизма в сердечной мышце становится причиной хронической недостаточности кровообращения. Нарушения электролитного обмена (гипокалиемия и гипернатриемия) лежат в основе электролитно-стероидной кардиопатии и миопатии.

Дислипидемия выявляется у 36% больных. Патогенез дислипидемии многофакторный и включает прямое и косвенное действие кортизола на липолиз, синтез свободных жирных кислот и ЛПОНП, а также на функцию печени (развитие жирового гепатоза).

Нарушения углеводного обмена различной степени выраженности часто отмечаются при БИК. При этом у 70-80% пациентов выявляется нарушение толерантности к глюкозе, а у 20-47% – сахарный диабет. Клинические проявления, так называемого вторичного стероидного диабета, характеризуется гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Стероидный диабет имеет, как правило, благоприятное течение, и для его компенсации достаточно назначение диеты и пероральных сахароснижающих препаратов [15-18].

У больных часто отмечается нарушения настроения, сна и эмоционально-личностные изменения, вплоть до выраженных психозов [11]. Эмоциональные расстройства – лабильность настроения, подавленность, апатия, нарушение проявлениями (тахикардией, колебанием АД) выявляются практически у 50% пациентов; по данным литературы встречаемость психических нарушений может достигать 77%. У части пациентов обнаруживаются нейрокогнитивные дисфункции в виде снижения концентрации

внимания, запоминания (15-83%). У 40% пациентов с БИК описано ухудшение качества жизни [18].

При БИК существует высокий риск развития грибковых или бактериальных инфекций. Избыток кортикостероидов приводит к угнетению всех звеньев клеточного иммунитета.

Остеопения и остеопороз являются наиболее частыми и нередко тяжелыми проявлениями гиперкортицизма. По этой причине у детей и подростков одним из ранних симптомов гиперкортицизма является замедление темпов роста или полная его остановка. Выраженность процесса зависит от степени и длительности гиперкортицизма. Потеря костной ткани связана со снижением костеобразования, повышением костной резорбции и нарушением абсорбции кальция в тонком кишечнике. Остеопороз является причиной болей в позвоночнике, часто приводит к снижению высоты тел позвонков и спонтанным переломам ребер и позвонков.

Диагностика. Согласно Международным и Российским рекомендациям для диагностики гиперкортицизма оправдано проведение как минимум двух тестов первой линии: определение кортизола в слюне, собранной в 23:00; кортизола в сыворотке крови, взятой утром после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23:00. При дискордантном результате двух первых тестов показано проведение дополнительных исследований (кортизол в суточной моче, определение кортизола в крови вечером). Если два теста свидетельствуют о наличии гиперкортицизма пациентам показано направление в специализированное учреждение, поиск новообразования.

Определение кортизола и/или АКТГ в утренние или дневные часы, а также выявление новообразования не обладает диагностической информативностью и не должно использоваться на первом этапе диагностики гиперкортицизма.

После установления диагноза гиперкортицизма необходимо исследование уровня АКТГ. При лабораторном подтверждении гиперкортицизма и уровне АКТГ в утренние часы более или равном 10 пг/мл необходимо выполнение МРТ головного мозга на аппарате с мощностью 1,5-3,0 Тесла с контрастированием, консультация нейроэндокринолога и нейрохирурга [15].

Лечение.

Трансфеноидальная эндоскопическая аденомэктомия является методом выбора в лечении большинства пациентов с БИК. Ранняя хирургическая ремиссия после трансфеноидальной хирургии колеблется от 65 до 98% в центрах гипофизарной хирургии, однако 20-35 % пациентов не достигают ремиссии после операции вследствие нерадикального удаления инвазивной опухоли или отсутствия опухоли при тщательном визуальном осмотре гипофиза во время операции. В этих случаях может быть проведена ранняя повторная операция с целью выявления и удаления АКТГ-продуцирующей аденомы. Хирург может выполнить частичную или полную

гипофизэктомии при отсутствии опухоли во время визуального интраоперационного осмотра.

Медикаментозное лечение.

Для лечения БИК применяются три группы препаратов:

1) Препараты центрального действия, которые влияют на аденому гипофиза и снижают секрецию АКТГ (пасиреотид и каберголин).

2) Блокаторы стероидогенеза (кетоканазал, метирапон, аминоклоте-тамид и др.) снижают синтез кортизола в надпочечниках, могут быть рекомендованы для контроля симптомов гиперкортицизма при подготовке к нейрохирургическому лечению или другим методам лечения.

3) Препараты, конкурентно блокирующие рецепторы к прогестерону и глюкокортикоидам (мифепристон). Мифепристон может быть рекомендован для контроля симптомов гиперкортицизма при подготовке к операции или другим методам лечения у пациентов с тяжелым течением гиперкортицизма, в том числе с плохо контролируемым сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Однако в России этот препарат не зарегистрирован.

Лучевое лечение включает использование стереотаксической радиотерапии или радиохирургии и может рассматриваться при отсутствии ремиссии заболевания после операции. Эффект от применения радиохирургических методов лечения может отмечаться уже через 6 месяцев, а ремиссия наблюдается у 70-95% пациентов с БИК, гипопитуитаризм манифестирует примерно у 30% пациентов.

Двухсторонняя адреналэктомия. При неэффективности всех методов лечения или невозможности их проведения, или для спасения жизни пациента при крайне тяжелом течении гиперкортицизма (уровень кортизола в суточной моче более чем в 10 раз выше верхней границы референсных значений и жизнеугрожающие осложнения) оправдано проведение двусторонней адреналэктомии преимущественно эндоскопическим методом [15-18].

4. Нарушения нейроэндокринных функций и психические расстройства у пациентов с тиреотропинами

Тиреотропиномы (ТТГ-секретирующие аденомы гипофиза, ТТГ-АГ) – редко встречающиеся опухоли гипофиза. На их долю приходится 0,5%-2% от всех опухолей гипофиза. Критериями ТТГ-АГ является визуализация опухоли при нормальном или повышенном уровне тиреотропного гормона (ТТГ) в присутствии повышенных концентраций свободного Т4 (св.Т4) и свободного Т3 (св.Т3) в крови. Гиперсекреция ТТГ такими опухолями приводит к гиперстимуляции щитовидной железы и появлению клинической картины «центрального» гипертиреоза [19].

Последние опубликованные данные показывают, что в европейских странах заболеваемость ТТГ-АГ может составлять 0,28 случая на 1 млн. населения. ТТГ-АГ встречаются с одинаковой частотой у мужчин и женщин, в отличие от преобладания женщин среди пациентов с заболеваниями

щитовидной железы. Семейные случаи ТТГ-АГ описаны в рамках МЭН -1 и в FIRA-семьях (семейные изолированные аденомы гипофиза с мутацией APG гена).

ТТГ-АГ выявляются у пациентов различного возраста от 8 до 84 лет. Однако большинство описанных в литературе пациентов были в возрастной категории 50-60 лет [19].

Критерием ТТГ-секретирующей опухоли гипофиза является её визуализация и нормальный или повышенный уровень ТТГ в присутствии повышенных концентраций св.Т4 и св.Т3 в крови. Симптомы гипертиреоза в сочетании с такими гормональными показателями исключают болезнь Грейвса. В сложных для диагностики случаях, когда нет явной клиники гипертиреоза, а определение базальных уровней гормонов не позволяет достоверно диагностировать ТТГ-АГ, используют функциональные пробы (проба с ТРГ, проба подавления трийодтиронином, определение молярного соотношения α -субъединицы/ТТГ). Наибольшие трудности представляет дифференциальная диагностика с синдромом резистентности к тиреоидным гормонам, для которого также характерно повышение уровней св. Т4, св. Т3 в сочетании с повышенной или нормальной концентрацией ТТГ.

По данным литературы примерно в 30% случаев ТТГ-АГ выявляется нормальный уровень ТТГ. Несмотря на ТТГ-зависимый генез гипертиреоза, в большинстве исследований не выявляется корреляции между уровнем св. Т4 и уровнем ТТГ [19,20].

В литературе описаны ТТГ-секретирующие опухоли, связанные с хроническим аутоиммунным тиреоидитом.

Клиническая картина ТТГ-АГ складывается из симптомов гипертиреоза и «масс-эффекта» опухоли. Симптоматика гипертиреоза выявляются у большинства больных и аналогичны манифестации первичного гипертиреоза; но отличаются более мягким течением и отсутствием других аутоиммунных синдромов, часто встречающихся при диффузном токсическом зобе (эндокринной офтальмопатии, претибиальной микседемы и акропатии). Выявляемость нарушений психической сферы в виде эмоциональных нарушений при данной патологии достигает 56% [21]. Среди них у 50% пациентов симптоматика проявляется тревожно-фобическими расстройствами, у 45% – панические атаки, у 12% – депрессия.

Гиперстимуляция ТТГ щитовидной железы у большинства больных приводит к диффузному увеличению щитовидной железы; в 72% наблюдений – к образованию единичных или множественных узлов. Дифференцированный рак щитовидной железы описан у нескольких больных с ТТГ-АГ [19]. У пациентов с узловым зобом необходимо проведение мониторинга узлов щитовидной железы и проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ).

Большинство описанных в литературе пациентов с ТТГ-АГ первоначально наблюдаются с ошибочным диагнозом первичного гипертиреоза (болезнь Грейвса); нередко им в анамнезе проводились оперативные вме-

шатательства на щитовидной железе и/или терапия радиоактивным йодом. Такие опухоли чаще более агрессивные, имеют инфильтративный характер роста.

Учитывая использование сверхчувствительных гормональных методов, а также лучшую осведомленность врачей об этих редких опухолях, частота выявления ТТГ-АГ на стадии небольших опухолей будет возрастать.

Большая часть ТТГ-АГ секретируют не только ТТГ, но и другие гормоны гипофиза, преимущественно СТГ и ПРЛ. Описаны клинически немые тиреотропиномы с экспрессией ТТГ, но без повышения уровня ТТГ в крови и клинической картины гипертиреоза.

Основным методом лечения ТТГ-АГ является хирургический с последующим лучевым лечением при нерадикальном удалении опухоли [19]. Хирургическое лечение в настоящее время остается основным методом лечения, однако радикальное удаление опухоли неосуществимо у пациентов с инфильтративными опухолями. Неопределяемый уровень ТТГ в крови может являться хорошим индикатором радикальности удаления. Важно уточнить, что под практически неопределяемым уровнем ТТГ понимается его уровень ниже порога функциональной чувствительности метода определения ($<0,01$ мЕд/л).

Несмотря на то, что аденоэктомия остается методом выбора, лечение аналогами соматостатина приводит к снижению уровня ТТГ, нормализации уровней св.Т4 и св.Т3 и восстановления эутиреоза в 90% случаев. Терапия аналогами соматостатина эффективна в достижении эутиреоза как у больных с ТТГ-АГ, так и смешанными ТТГ-СТГ-секретирующими опухолями и может быть альтернативным хирургии методом лечения [22].

Таким образом, ТТГ-секретирующие опухоли являются редкими представителями гипофизарных аденом. Редкая встречаемость этих опухолей, а также не всегда достаточная осведомленность врачей в клинических особенностях и диагностике центрального гипертиреоза могут приводить к гипердиагностике диффузного токсического зоба или других заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся гипертиреозом и к таким негативным последствиям, как неоправданные операции на щитовидной железе. Крайне важным является ранняя диагностика этих опухолей и проведение дифференциального диагноза с другими состояниями, сопровождающимися гипертиреозом. В настоящее время отмечается улучшение диагностики ТТГ-АГ на стадии небольших опухолей, сопровождающихся гипертиреозом без симптомов «масс-эффекта».

5. Нарушения нейроэндокринных функций и психические расстройства у пациентов с гормонально-неактивными опухолями гипофиза

К клинически гормонально-неактивным (ГНА) или нефункционирующим (немым) относят аденомы гипофиза, не проявляющиеся клинической

картины эндокринных расстройств, вызванных избыточной секрецией гормонов. На долю ГНА по данным разных авторов приходится 25-43% среди гипофизарных аденом. В общей популяции их частота составляет примерно 50/100 тыс. населения. Они чаще выявляются в возрастной группе от 40 до 80 лет с одинаковой частотой у мужчин и женщин. ГНА представляют одну из сложных проблем в гипофизарной хирургии, поскольку они диагностируются поздно – обычно на стадии появления симптомов экстраселлярного распространения опухоли. В случае значительных размеров практически невозможно их полное удаление, а отсутствие в крови надёжных биохимических маркеров опухоли не позволяет достоверно оценивать радикальность операции, динамику течения заболевания и эффективность проводимого лечения [11,23,24].

На стадии микро- и небольших аденом ГНА диагностируют редко и чаще всего в качестве случайной находки (инциденталомы) при визуализации головного мозга по различным показаниям, не связанными с гормональными и/или другими симптомами. По данным МР-исследований частота микроинциденталом составляет 10-38%, макроинциденталом значительно реже 0,16-0,3% [25].

Клиническая картина. В отличие от пациентов с клиникой гиперсекреции гормонов, пациенты с ГНА в подавляющем большинстве не имеют никаких внешних клинических особенностей, что приводит к поздней их диагностике. В большинстве случаев выявляются симптомы масс-эффекта в виде головных болей, нарушения полей и остроты зрения, офтальмоплегии, гипопопитуитаризма и психических нарушений. В 3,7-14,1% случаев первым проявлением заболевания может быть развитие кровоизлияния в аденому гипофиза. При выраженном супраселлярном росте гигантских ГНА может возникнуть такое жизнеугрожающее осложнение, как окклюзионно-гипертензионный синдром.

Типичная динамика развития клинической картины заболевания ГНА у женщин репродуктивного возраста обычно представлена появлением половых расстройств, к которым через 2-3 года присоединяются зрительные нарушения, неврологические и психические расстройства. У мужчин этой же возрастной группы в дебюте заболевания доминируют зрительные нарушения, к которым затем присоединяется явная половая дисфункция. Эти половые «различия» в развитии заболевания, по-видимому, можно объяснить более объективной оценкой половых нарушений у женщин, чем у мужчин. Для более старшего возраста причиной обследования по поводу предполагаемой аденомы гипофиза практически во всех случаях становится появление зрительных нарушений.

Эндокринные нарушения, особенно на ранних стадиях заболевания, могут оставаться незамеченными, однако многие больные отмечают нарушения половой функции. Так, у 60% больных женщин фертильного возраста имеется олигоменорея, вторичная аменорея. Вторичный гипокортицизм выявляется примерно у 30% больных. При проведении тестов с кортикотро-

пином или инсулином снижение или отсутствие реакций кортизола имеет место почти в 50 % случаев. Вторичный гипотиреоз выявляется примерно в 30 % случаев. При ГНА у 80-90 % пациентов имеется СТГ-недостаточность.

В 25-30% случаев ГНА сопровождаются умеренной гиперпролактинемией. Наибольшие сложности возникают при дифференциальном диагнозе между пролактиномой с умеренной продукцией пролактина и гормонально-неактивной аденомой гипофиза, что имеет принципиальное значение в выборе тактики лечения. При лечении ГНА агонисты дофамина в большинстве случаев быстро приводят к нормализации уровня пролактина, но не влияют на размер опухоли. Нормализация пролактина, и вследствие этого возможное восстановление менструального цикла у женщин и улучшение эректильной функции у мужчин, могут приводить к снижению настороженности, как пациента, так и врачей. Однако размеры опухоли могут увеличиваться. Опухоли крупных размеров с невысокими показателями гиперпролактинемии нужно рассматривать как гормонально-неактивные. В некоторых случаях ГНА обладают быстрым агрессивным ростом, вторгаются в структуры основания черепа, растут супраселлярно, приводя к быстрому ухудшения зрительных функций и развитию гипопитуитаризма [11].

При гормонально-неактивных аденомах гипофиза психические расстройства выявляются только в 6% наблюдений в виде неспецифической симптоматики – нарушения сна, лабильности настроения, слабости, снижения запоминания. Степень выраженности эмоционально-волевых, личностных и мнестических нарушений может нарастать при экстраселлярном росте опухоли, макроразмерах. Нарушения памяти выявлялись в 22% наблюдений ГНА [8,9].

Согласно современной морфологической классификации ВОЗ опухолей эндокринной системы (2017) выделяют гонадотрофные, нуль-клеточные, кортикотрофные, лактотрофные, соматотрофные и плюригормональные аденомы, которые различаются по гистологическим и иммуногистохимическим особенностям, а также характеру и темпам роста. Редко среди ГНА выявляются опухоли, имеющие иммуногистохимические характеристики сомато-, кортикотропином и пролактином, так называемые, немые соматотрофные, кортикотрофные и лактотрофные аденомы. Большинство же ГНА представлены гонадотрофными и нуль-клеточными аденомами [26].

Гонадотрофные опухоли выявляются преимущественно у пациентов после 60 лет с небольшим преобладанием у мужчин. Большинство их них продуцирует ФСГ (часто в сочетании с α -субъединицей), менее часто ЛГ. Небольшую часть гонадотрофных опухолей, продуцирующих биологически активные гонадотропины, можно считать гормонально-активными. Однако степень гиперсекреции гонадотропинов обычно невысокая. В отличие от гормонально-активных аденом, сопровождающихся типичной эндокринной клиникой, повышенная концентрация гонадотропинов не вызывает клинического синдрома, ассоциированного с гиперсекрецией ЛГ и ФСГ.

Большинство гонадотрофных аденом растут медленно и диагностируются на стадии макроаденом. Несмотря на секрецию частью этих опухолей биологически активных гонадотропинов, у большинства больных имеется гипогонадизм. Описаны случаи высокой концентрации тестостерона крови и увеличение тестикул у мужчин, эндометриальная гиперплазия и поликистозные яичники у женщин репродуктивного возраста, вызванными опухолью продукцией гонадотропинов.

Нуль-клеточные аденомы – клинически гормонально-неактивные опухоли, которые имеют схожие клинические признаки с гонадотрофными аденомами. Согласно морфологической классификации ВОЗ (2017) к таким аденомам в настоящее время относят опухоли, которые иммунонегативны, как для гормонов гипофиза, так и гипофизарных транскрипционных факторов.

Диагностика эндокринных нарушений при ГНА и инциденталомах включает в себя исследование:

1) ИРФ-1, кортизола (09.00), пролактина, ТТГ, свободного Т4, ФСГ/ЛГ, эстрадиола у женщины/тестостерона у мужчин. При повышении уровня ИРФ-1, необходимо дальнейшее обследование для исключения акромегалии.

2) Исключение гиперкортицизма (проведение ночного теста с 1 мг дексаметазона, исследование свободного кортизола в суточной моче, исследование кортизола в слюне в 23.00).

3) Исключение гипопитуитаризма.

Хирургическое лечение является основным методом лечения ГНА. Абсолютными показаниями к операции являются: зрительные нарушения и выраженный цефалгический синдром, относительно большими – крупные размеры аденомы; увеличение размеров опухоли в динамике; кровоизлияние в аденому гипофиза, сопровождающееся появлением неврологической симптоматики, психических расстройств; гипопитуитарные нарушения [27,28].

Роль радиотерапии и радиохирургии в первичном лечении ГНА в настоящее время сомнительна. Эти методы лучевого лечения в основном применяются у пациентов после нерадикальной аденомэктомии и эффективны в стабилизации размеров опухоли и отсутствии прогрессии ее роста, а также снижении риска рецидивов в большинстве случаев. Однако, это лечение может сопровождаться гипопитуитарными нарушениями, ухудшением когнитивных функций, сосудистыми осложнениями, в редких случаях появлением радио-индуцированных опухолей головного мозга и лучевых некрозов мозговой ткани.

Медикаментозное лечение. Лечение агонистами дофамина приводит к уменьшению размеров опухоли лишь у 10-15% пациентов с ГНА. Поэтому применение этих препаратов может стать альтернативой операции лишь у небольшого числа больных, которым не показано или противопоказано хирургическое лечение, а также у пациентов после нерадикального удаления опухолей. Практически у всех пациентов с ГНА, сопровождающихся ги-

перпролактинемией, даже небольшие дозы агонистов дофамина (например, каберголин 0,25-0,5 мг в неделю) приводят к быстрой нормализации или гипопролактинемии, однако не влияют на размер опухоли. Во многих ГНА обнаружены рецепторы к соматостатину. Однако назначение его аналогов пролонгированного действия приводит к уменьшению размеров опухоли лишь у небольшого количества больных [29].

Литература

1. Daly AF, Rixhon M, Adam C et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocr Metab* 2006, 91(12):4769–4775. doi:10.1210/jc.2006-1668
2. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010, 72(3):377–382. doi:10.1016/j.ccr.2006.04.024
3. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005, 8:3–6
4. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary*. 2012 doi:10.1007/s11102-012-0454-0
5. Turner HE, Adams CBT & Wass JAN. Pituitary tumours in the elderly: a 20-year experience. *European Journal of Endocrinology* 1999, 140 383–389
6. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Дедов И.И., Калинин П.Л., Кутин М.А., Тенедиева В.Д., Тропинская О.Ф. Различия в клинической симптоматике и ответе макропролактином на терапию агонистами дофамина у мужчин и женщин. *Проблемы эндокринологии*. 2011. Т. 57. № 3. С. 11-16.
7. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. М. 2008.
8. Доброхотова Т.А. Эмоциональная патология при очаговом поражении головного мозга. – М.: Медицина, 1974. - 160с
9. Pertichetti M, Seriola S, Belotti F Pituitary adenomas and neuropsychological status: a systematic literature review. *Neurosurg Rev*. 2019 Jun 27. doi: 10.1007/s10143-019-01134-z.
10. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692
11. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза (клиника, диагностика, лечение). Тверь, 2007.
12. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Пособие для врачей. М.; 2012
13. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S; Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):3933-51. doi: 10.1210/jc.2014-2700

14. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Acromegaly Consensus Group. Nat Rev Endocrinol.* 2014 Apr;10(4):243-8. doi: 10.1038/nrendo.2014.21.

15. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Вагапова Г.Р., Волкова Н.И., Григорьев А.Ю., Гринева Е.Н., Марова Е.И., Мкртумян А.М., Трунин Ю.Ю., Черebilло В.Ю. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии.* 2015. Т. 61. № 2. С. 55-77.

16. Ntali G, Grossman A, Karavitaki N. Clinical and biochemical manifestations of Cushing's. *Pituitary.* 2015 Apr;18(2):181-7.

17. Daniel E, Newell-Price JD. Diagnosis of Cushing's disease. *Pituitary.* 2015 Apr;18(2):206-10.

Dallapiazza RF, Oldfield EH, Jane JA Jr. Surgical management of Cushing's disease. *Pituitary.* 2015 Apr;18(2):211-6

18. Colao A, De Leo M, et al. Mortality, systemic and psychiatric complications. *HandBook of Cushing's Disease.* Edited by SWJ Lamberts. – BoiScientifica, 2011:33-45.

19. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 May

20. Beck-Peccoz P, Lania A, Persani L. Chapter 24. TSH-producing adenomas. In: JL Jameson, LJ DeGroot, (Eds) "Endocrinology. 7th edition", W.B. Saunders Pub., USA, 2015, pp.266-274 <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-323-18907-1.00015-9>

21. Vogel A, Elberling T, Hording M, Dock J, et al. Affective symptoms and cognitive functions in the acute phase of Graves' thyrotoxicosis. // *JPsychoneuroendocrinology.* - Jan 2007; V32, N1: 36-43.

22. Beck-Peccoz P, Persani L. Medical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2002;5:83-8. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4615-1115-1_8

23. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018 Apr;21(2):111-118. doi: 10.1007/s11102-018-0869-3.

24. Drummond JB, Ribeiro-Oliveira A Jr, Soares BS. Non-Functioning Pituitary Adenomas. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, editors. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2018 Nov 28.

25. Инциденталомы гипофиза. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Кадашев Б.А., Григорьев А.Ю., Астафьева Л.И., Шишкина Л.В., Воронцов А.В., Липатенкова А.К., Ворот-

никова С.Ю. в сборнике Российские клинические рекомендации. Эндокринология. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко, ГЭОТАР-Медиа Москва 2019, с.117-134

26. Lopes MBS The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol.* 2017 Oct;134(4):521-535. doi: 10.1007/s00401-017-1769

27. Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary.* 2019 Aug;22(4):422-434. doi: 10.1007/s11102-019-00960-0

28. Penn DL, Burke WT, Laws ER. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery. *Pituitary.* 2018 Apr;21(2):145-153. doi: 10.1007/s11102-017-0854-2.

29. Even-Zohar N, Greenman Y. Management of NFAs: medical treatment. *Pituitary.* 2018 Apr;21(2):168-175. doi: 10.1007/s11102-018-0865-7.

Психические расстройства у больных сахарным диабетом 2-го типа

*Бобров А.Е., Володина М.Н., Агамамедова И.Н., Никитина Т.Е.,
Карачёва Ю.В., Третьякова Д.А., Парпара М.А., Старостина Е.Г.*

Введение

Психические расстройства (ПР) при сахарном диабете 2-го типа (СД2) чрезвычайно распространены. По данным электронных регистров, они встречаются минимум у 37-40% этих пациентов [1]. На практике же выраженные психопатологические симптомы у больных СД2, находящихся в эндокринологическом стационаре, выявляются не менее чем в 80% случаев [2, 3]. СД2 часто сочетается с депрессивными состояниями [4-7], патологической тревогой [8, 9] и деменцией [10]. Имеются данные об ассоциации СД2 с биполярным аффективным расстройством [11], расстройствами приема пищи (РПП) и ожирением [12, 13], алкоголизмом [14], нарушениями сна [15]. Многие больные СД2 страдают стрессовыми расстройствами [16, 17], у них отмечаются серьезные аномалии личности [18, 19], нередко выявляются панические расстройства и фобии [4, 20-22]. Сопутствующая психопатологическая симптоматика часто приводит к серьезным дифференциально-диагностическим затруднениям и неверной интерпретации состояния больного [4, 23]. ПР способствуют снижению качества жизни и комплаентности больных [24]. Более того, они независимо от других факторов укорачивают продолжительность жизни больных СД2 [6, 25].

Однако в силу сложившейся профессиональной специализации врачей, ряда недостатков существующей системы их подготовки и организации здравоохранения, значимость ПР у соматических больных часто недооценивается. Они фактически не выявляются, а их наличие никак не учитывается при ведении соматических заболеваний. Вот почему крайне важно ознакомить эндокринологов и врачей других специальностей, не являющихся психиатрами, с основными категориями ПР при СД2, продемонстрировать необходимость их раннего обнаружения, а также изложить соответствующие диагностические критерии.

Когнитивные расстройства

Основные расстройства – мягкое когнитивное расстройство (МКР) и деменция (слабоумие). Эти психопатологические состояния образуют континуум психоорганических нарушений, обусловленных комплексом патологических процессов в мозге сосудистого, метаболического и нейровоспалительного характера [26, 27]. Клиническая картина соответствующих синдромов определяется нарушениями познавательных функций: памяти, восприятия, мышления и целенаправленной деятельности. На этом фоне у

больных СД2 могут развиваться и другие расстройства психоорганического континуума: органические аффективные, тревожные, бредовые и личностные расстройства. К психоорганической патологии относятся и расстройства сознания, включая делирий, аменингию, сумеречные состояния, а также нарушения сознания при кетоацидотической, гиперосмолярной и гипогликемической коме.

В практическом отношении при обследовании пациентов с СД2 врачам необходимо уметь выявлять синдромы МКР и деменции. И тот, и другой относительно неспецифичны, т.е. их клинические проявления мало зависят от этиологии. В беседе с пациентом врачу необходимо обратить внимание на выявление признаков ухудшения памяти, мышления, нарушения ориентировки или возникновение состояний спутанности, а также уточнить их наличие со слов близких родственников пациента. Целесообразно также провести предварительное тестирование для выявления нарушений когнитивных функций с помощью шкалы MMSE (Краткая шкала оценки психического статуса) [28] или шкалы FAB (батарея лобной дисфункции) [29].

Термином «мягкое когнитивное расстройство» описываются состояния, которые характеризуются объективно установленным нарушением памяти или других когнитивных функций. При этом обычно страдает только одна из когнитивных функций, например, память или внимание, степень же их нарушения – промежуточная между нормой и деменцией. Ключевым критерием данного расстройства является то, что когнитивный дефицит не сказывается на повседневной жизни пациента. Пациенты с МКР набирают 27-29 баллов по шкале MMSE.

В противоположность этому диагноз начальной деменции ставится при объективно подтверждаемой умеренной забывчивости и легких трудностях повседневного функционирования (20-26 баллов по шкале MMSE). Более выраженные нарушения памяти и других когнитивных функций, например, ориентации, понимания, письма, чтения и др., вызывающие значительные нарушения повседневной деятельности, относят к умеренной деменции (10-19 баллов по MMSE). Тяжелая потеря памяти с тотальной дезориентировкой и полной несостоятельностью в быту, включая гигиенические навыки, относится к тяжелой деменции, или слабоумию (менее 10 баллов по MMSE).

При подозрении на деменцию следует проконсультировать больного у психиатра с целью верификации и анализа симптомов нарушения сознания, восприятия, мышления, памяти, интеллекта, провести оценку неврологического и нейропсихологического статуса. Целесообразно также осуществить инструментальные обследования, включая МРТ головного мозга и УЗДГ магистральных сосудов головы и шеи.

Аффективные расстройства (расстройства настроения)

У больных СД2 текущая депрессия выявляется чаще, чем в популяции, – у 15-20% больных [30], тогда как пожизненная вероятность возникнове-

ния депрессивных расстройств может достигать 30-40% [4]. Есть данные, что и гипоманиакальные, и смешанные состояния при СД2 также встречаются достаточно часто. Частота гипоманий у больных СД2 достигает 3-7%. Это стойкие изменения настроения развиваются в рамках таких расстройств, как депрессивный эпизод, рекуррентная депрессия и дистимия. В свою очередь смешанные, гипоманиакальные и маниакальные эпизоды указывают на наличие биполярного аффективного расстройства I и II типа или циклотимии. Аффективная симптоматика нередко проявляется в непосредственной связи с когнитивным дефицитом или психическим стрессом.

Врачи-непсихиатры выявляют у больных СД2 сравнительно небольшое количество случаев текущей депрессии и только отдельные случаи мании. Это обусловлено схожестью соматических проявлений депрессии и ряда симптомов СД [4, 23]. Другая причина невысокого уровня диагностики аффективных расстройств заключается в низкой психиатрической настороженности врачей, они часто расценивают психопатологические симптомы как «естественные» и «психологически понятные».

Практическая диагностика аффективных расстройств при СД включает скрининговое обследование и клиническую оценку состояния пациента. Для скрининга депрессии целесообразно использовать такие методики, как Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [31], Скрининговая анкета для выявления риска расстройств аффективного спектра (САВРАС) [32] и Опросник здоровья пациента (ОЗП9, PHQ9) [33, 34]. Для экспресс-диагностики маниакальных и гипоманиакальных состояний полезно применять Шкалу гипомании (ШГМ, HCL32p) [35]. Можно использовать также скрининговые вопросы, касающиеся изменений настроения больного, энергичности и способности переживать положительные эмоции [36].

При клинической диагностике аффективных расстройств врач должен обращать внимание на характер эмоционального реагирования пациента, его мотивацию, активность, протекание когнитивных процессов и вегетативно-болевою симптоматику. На наличие депрессии при СД2 указывают следующие признаки:

- стойко пониженное настроение, подавленность, тоска;
- безрадостность, неспособность переживать положительные эмоции;
- апатия, безразличие, утрата интересов;
- отсутствие энергии, пассивность, бездеятельность, слабость, чувство истощения, заторможенность, реже – беспокойство и ажитация;
- сокращение продолжительности сна, ранние пробуждения, отсутствие чувства свежести после сна, реже – повышенная сонливость;
- снижение либидо;
- снижение или реже – усиление аппетита, приступы переедания;
- нарушение концентрации внимания, замедление ассоциативного процесса, ухудшение памяти;
- пессимизм, фиксация на отрицательных мыслях, воспоминаниях и переживаниях;

— неприятные и трудно объяснимые соматические ощущения, разнообразные вегетативные и нервно-мышечные дисфункции, нарушения в сердечно-сосудистой, пищеварительной, дыхательной и других системах организма.

При мании и гипомании у пациентов отмечаются следующие симптомы:

— стойко повышенный, не зависящий от обстоятельств фон настроения;

— легко возникающая эйфория, радость, чувство эмоционального комфорта;

— усиление побуждений, расторможенность влечений, отвлекаемость, легко возникающая гневливость;

— повышенная активность, суетливость, реже – ажитация;

— сокращение продолжительности сна, ранние пробуждения, реже – сонливость;

— усиление либидо;

— снижение аппетита и потребности в пище, реже – усиление;

— нарушение концентрации, ускорение ассоциативного процесса, вплоть до «скачки» идей, субъективное улучшение памяти, внимания и понимания.

Таким образом, при расстройствах настроения на первый план могут выходить нарушения, которые прямо не относятся к эмоциональной сфере. Они проявляются в нарушении когнитивных процессов, психомоторики, а также в общем соматическом состоянии пациента. Могут иметь место физиологически необъяснимые жалобы на неприятные телесные ощущения («жжение», «покалывание», «стягивание», «пульсация», «шум в ушах»), особенно часто болевые синдромы, которые иногда могут имитировать «головные боли напряжения», «остеохондроз», патологию сердца и даже болевую диабетическую нейропатию [4, 23]. При этом специфичных для всех форм депрессии соматических симптомов не существует. Исключением является меланхолическая депрессия. При этом синдроме отмечаются ранние пробуждения (в 2-4 часа ночи) с последующей бессонницей, потеря аппетита, снижение массы тела и утрата либидо, суточные колебания самочувствия с очень плохим состоянием утром и в первую половину дня и улучшением к вечеру, нередко – ощущение давления в надсердечной области («витальная тоска»).

Тревожные расстройства

В эту категорию входит обширная группа психопатологических состояний, в генезе и клинических проявлениях которых ведущее место занимает патологическая тревога. Она хотя и может быть спровоцирована жизненными обстоятельствами, но не соответствует их реальной значимости и возникает по внутренним причинам. Патологическая тревога затрудняет адаптацию, препятствуя процессу принятия решений. Она не контролирует

ется пациентом, доминирует в сознании и проявляется в виде ряда очерченных психопатологических синдромов, имеющих тенденцию к затяжному течению. Главными из них являются постоянная и пароксизмальная (приступообразная) тревога. Тревожные расстройства встречаются у больных СД2 не менее чем в 30-35% случаев, а по некоторым данным – до 60% [3]. При СД2 генерализованное тревожное расстройство / органическое тревожное расстройство отмечается у 15-20% больных, агорафобия – у 12-15%, паническое расстройство – у 2-13%, социальная фобия – у 8-11% [37]. Указанные тревожные расстройства могут сочетаться друг с другом, а также с аффективными, стрессовыми и когнитивными расстройствами.

Постоянная патологическая тревога характеризуется так называемыми тревожными опасениями, которые представляют собой неоправданное беспокойство по самым разным поводам, смутные тревожные ожидания. Они плохо поддаются самоконтролю и изматывают больного. Часто отмечаются повышенная раздражительность и когнитивные нарушения, которые связаны с искажением вероятностной оценки ситуации (так называемая «непереносимость неопределенности»). Характерны для постоянной тревоги нарушения засыпания и частые ночные пробуждения, повышение мышечного тонуса с тремором, суетливостью, головными болями напряжения. Нередко обнаруживается «стартл»-реакция (усиленное вздрагивание на неожиданные раздражители, например, громкий звук). Отмечаются также постоянная тахикардия, повышенная потливость, сухость слизистых, затруднение дыхания, тошнота, кишечный дискомфорт, гипотермия конечностей, необъяснимый субфебрилитет, ознобы и другие вегетативные симптомы. Сохраняющееся на протяжении 6 мес. сочетание указанных признаков свидетельствует в пользу диагноза генерализованного тревожного расстройства. Постоянная тревога при СД2 нередко проявляется и в субсиндромальной форме (до 13% пациентов), когда такой диагноз поставить нельзя из-за неполноты клинической картины, но отдельные симптомы тревоги (психологические, когнитивные, моторные или вегетативные) сохраняются на протяжении длительного времени [3, 4].

Пароксизмальная патологическая тревога проявляется в форме четких очерченных эпизодов сильного страха (доминирует страх смерти или сумасшествия) или беспокойства, при которых быстро (обычно в течение 10-15 мин) развиваются симптомы, связанные с чувством потери самоконтроля, активацией вегетатики и моторики. Частые жалобы пациентов в состоянии тревожного приступа: усиленное или учащенное сердцебиение, потливость, чувство нехватки воздуха, боль или дискомфорт в груди, легкая тошнота, позывы на дефекацию, головокружение, потеря равновесия, ощущение приближающегося обморока, парестезии (ощущения онемения, покалывания), ознобы или приливы жара, ухудшение ориентации. Имеют место также тремор, ощущение внутренней дрожи, возможно двигательное возбуждение. Как правило, больные «катастрофизируют» свое состояние,

преувеличивая отрицательные последствия неприятных телесных ощущений или угрозу, связанную с окружающими объектами или ситуацией.

Пароксизмальная тревога обычно проявляется при паническом расстройстве и фобиях. Чаще всего у больных СД2 отмечаются страхи перед инъекциями и гипогликемий, а также агорафобия (страх замкнутых и открытых пространств), социальная фобия (страх контактов с другими людьми или прилюдного совершения каких-либо действий). При фобиях пациенты осознают неадекватность своих страхов, но, несмотря на это, не могут относиться к провоцирующим их объектам или ситуациям спокойно.

В процессе диагностики тревожных расстройств пациентам целесообразно предложить ответить на пункты HADS, выявляющие тревогу. Кроме того, можно задать ряд скрининговых вопросов, описывающих основные симптомы патологической тревоги.

Соматоформные расстройства

К соматоформным относятся ПР, проявляющиеся жалобами пациентов на соматическое состояние, однако при этом результаты объективного обследования не соответствуют характеру и тяжести имеющихся симптомов. В основном у больных выявляются разнообразные патологические телесные ощущения и вегетативные дисфункции со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, костно-мышечной и урогенитальной системы, а в поведении отражается чрезмерное и неадекватное беспокойство по поводу собственного здоровья. Клиническая картина этих расстройств на самом деле определяется когнитивными и аффективными сдвигами, в результате которых больные не доверяют врачам, данным медицинских обследований и терапии. В некоторых случаях прослеживается зависимость между состоянием больных и интенсивностью неблагоприятных психосоциальных факторов.

Распространенность соматоформных расстройств при СД2 не изучена. Однако, по предварительным данным, необъяснимые с медицинской точки зрения жалобы имеют не менее чем 20% пациентов с СД. Типология соматоформных расстройств, в т. ч. выявляемых при СД2, включает четыре основные группы психопатологических состояний: собственно «необъяснимые соматические жалобы», соматовегетативная дисфункция, ипохондрическое расстройство и соматоформное болевое расстройство. Дифференцированная диагностика этих состояний определяется характером и количеством соматических симптомов.

При большом количестве симптомов и их варибельности речь идет о необъяснимых соматических жалобах. Если симптоматика ограничена какой-либо одной или несколькими физиологическими системами и сопровождается объективными изменениями вегетативной регуляции (например, одышка или тахикардия), то, скорее всего, пациент страдает соматоформной вегетативной дисфункцией. При наличии выраженной концептуализации, в т. ч. концептуализированных страхов по типу канцерофобии,

кардиофобии или страхов перед гипогликемией, то в соответствии с существующей классификацией следует думать об ипохондрии. Если же жалобы пациента сводятся к болям, чаще локального характера, то у него может быть диагностировано болевое соматоформное расстройство (необходим дифференциальный диагноз с затяжной депрессией).

При подозрении на психопатологическую природу имеющихся у пациента с СД2 соматических симптомов необходимо тщательно проанализировать результаты медицинских обследований, чтобы констатировать несоответствие клинической картины объективным данным. Целесообразно также предъявить пациенту Гиссенский опросник соматических жалоб [38, 39].

Вторым критерием соматоформных расстройств является наличие концептуализации: пациенты склонны интерпретировать свое состояние в соответствии с субъективными, как правило, неверными или неточными и трудно корригируемыми представлениями о природе симптомов или предположительного заболевания и способах его лечения.

Наконец, еще одним диагностическим признаком соматоформных расстройств служит многократное обращение за медицинским обследованием и лечением, несмотря на отрицательные результаты предшествующих обследований. Обычно пациенты с соматоформными расстройствами крайне чувствительны и резко отрицательно реагируют на заключение врача об отсутствии у них серьезных расстройств.

Диагноз соматоформного расстройства поставить очень непросто, поэтому для его подтверждения необходимо проконсультировать пациента у психиатра.

Расстройства приема пищи

Расстройства приема пищи (РПП) – широкий спектр состояний, куда входят нервная булимия и нервная анорексия, а также различные атипичные и условно-патологические формы приема пищи. Значимость этой группы состояний обусловлена тесной связью между СД2 и контролем за приемом пищи, которая, в частности, обнаруживается на примере ожирения [13, 40–42]. Основными формами РПП у больных СД2 являются пищевые эксцессы, а также условно-патологические формы приема пищи, которые с постоянством сопутствуют алиментарному ожирению.

Синдром пищевых эксцессов (СПЭ) имеет наибольшую значимость для больных СД2. В какой-то момент жизни СПЭ, включая его неполные формы, выявляется примерно у 50% больных СД2, причем почти исключительно у женщин [4]. Он характеризуется частыми эпизодами употребления чрезмерных объемов пищи. Многие пациенты отмечают неспособность остановиться и во время приступа продолжают есть, пока не возникнет ощущение дискомфорта от переедания. Эпизоды переедания не связаны с чувством естественного голода. Пищевые эксцессы воспринимаются больными как привычный способ снять напряжение, расслабиться, вознагра-

дить себя или отдохнуть. Эпизоды переедания обычно происходят в одиночестве, причем после их завершения у больных часто возникает чувство подавленности, стыда и вины за свое поведение. Однако у них не бывает попыток «компенсировать» прием пищи с помощью голодания или элиминирующего (компенсаторного) поведения. Для диагностики СПЭ эпизоды переедания должны присутствовать не реже 1 раза в неделю. В случаях тяжелого расстройства они могут возникать до 14 и более раз в неделю.

К СПЭ примыкают условно-патологические состояния, которые сопутствуют ожирению. Это синдромы ночной еды, стрессовой еды, гедонической еды, постоянной еды и другие формы переедания [43]. В их происхождении большое значение имеют семейные, культурные и ситуационно-психологические факторы. Так, при ночной еде имеет место нарушение ритма приема пищи, наибольшее ее количество принимается в вечернее время, перед сном [44, 45]. При стрессовой еде пациенты теряют контроль над приемом пищи в условиях эмоционального напряжения. Гедоническая еда существенно зависит от темперамента и психологического состояния пациента. Прием пищи в этих случаях становится главным источником удовольствия, что и приводит к ожирению. Близким к этой форме является синдром постоянной еды, когда пища превращается в источник постоянной эмоциональной поддержки, сопровождающей различные виды деятельности и общения.

Хотя наиболее известным РПП среди врачей-непсихиатров является нервная анорексия, при СД2 она возникает крайне редко, прежде всего в силу того, что обычно нервная анорексия дебютирует в подростковом и юношеском возрасте и сопровождается резким снижением массы тела. Несколькими чаще при СД2 встречается нервная булимия. Анорексия и булимия имеют много общего: у больных развивается сильное неприятие образа своего тела, пациенты стремятся к его «коррекции» при помощи ограниченный в объеме и калорийности пищи вплоть до голодания и так называемого «компенсаторного» (элиминирующего) поведения (пациенты искусственно вызывают рвоту, подвергают себя чрезмерным физическим нагрузкам, принимают препараты, снижающие аппетит и влияющие на метаболизм, провоцируют диарею, отказываются от инъекций инсулина).

При нервной булимии пищевые эксцессы чередуются с «компенсаторным» ограничительным поведением, в то время как при нервной анорексии контроль за приемом пищи усилен, хотя при некоторых ее формах и возникают срывы в виде эпизодов переедания. «Компенсаторное» поведение при этом расстройстве более строгое и относится практически к любым видам пищи. Отсюда вытекает и главное отличие нервной анорексии от булимии: при анорексии ИМТ становится ниже $17,5 \text{ кг/м}^2$, и отмечаются вторичные изменения состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, с аменореей у женщин, снижением либидо и импотенцией у мужчин, а также гиперкортизолемиа, остеопороз, возможно развитие хронического гепатита и СД, протекающего как СД1. При булимии подобных нарушений

не наблюдается, чаще имеется избыточная масса тела. Показано, что наличие нервной булимии у пациента без СД2 в дальнейшем повышает риск его развития в 2,4 раза [46].

У больных любыми РПП часто отмечаются разнообразные психопатологические проявления: когнитивные нарушения, изменения личности, другие ПР. Большая группа пациентов с СД2 и РПП, особенно при пищевых эксцессах и булимии, злоупотребляет спиртными напитками и психоактивными веществами.

Первичную диагностику РПП и условно-патологических форм нарушений приема пищи при СД2 и ожирении целесообразно проводить врачам первичного звена здравоохранения. Однако для подтверждения этого диагноза и выявления сопутствующих ПР таких пациентов надо проконсультировать у психиатра.

Стрессовые расстройства

Стрессовые расстройства возникают под воздействием психотравмирующих обстоятельств острого или хронического характера и редуцируются по мере того, как исчезают обстоятельства, повлекшие их появление. В клинической картине этих психопатологических состояний часто отражаются психотравмирующие переживания. Под влиянием сверхсильных психотравмирующих факторов, а также в условиях хронического стресса эти расстройства могут приобретать затяжной и хронический характер и даже приводить к изменениям личности. Однако большую часть стрессовых расстройств образуют относительно краткосрочные реакции длительностью до 6 мес., которые, несмотря на свою непродолжительность, могут приводить к серьезным социальным последствиям или провоцировать возникновение иных психопатологических и психосоматических сдвигов.

Наибольшее значение из стрессовых расстройств при СД2 имеют краткосрочные расстройства адаптации [19]. Они появляются примерно у 30-50% пациентов при установлении факта СД2, а также при выявлении серьезных осложнений СД. У таких пациентов могут отмечаться острые депрессивные и тревожные переживания, а также нарушения поведения. Наблюдаются также бессонница, снижение или повышение аппетита, уменьшение либидо. Пациенты могут разрывать отношения с окружающими, что приводит к изменению социального статуса, становиться конфликтными, прекращать лечение или совершать акты самоповреждения. Предупреждение и своевременное выявление расстройств адаптации врачами, осуществляющими диагностику СД2 и ведение больных, имеют важное клиническое и прогностическое значение в связи с их влиянием на комплаентность и качество жизни больных.

У больных СД2 нередко отмечаются и хронические стрессовые расстройства, частота которых доходит до 7-10%. Эти состояния, среди которых наиболее известным является посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), сопровождаются фиксацией на перенесенной психи-

ческой травме, появлением так называемых флешбэков, которые отражают самопроизвольную реактивацию психотравмирующих обстоятельств. Обычно это непроизвольные образные, эмоционально яркоокрашенные воспоминания, а также сновидения, которые ассоциируются с перенесенным стрессом. При таких состояниях могут отмечаться и другие симптомы: резкие негативные реакции при попадании в ситуации, имеющие отношение к перенесенной психической травме, избегание напоминаний о стрессе, своеобразная эмоциональная анестезия, равнодушие и бесчувствие к переживаниям других людей. У таких пациентов нередко нарастает психологическая отчужденность, усиливаются раздражительность, иногда агрессивность. В некоторых случаях травматические обстоятельства «вытесняются» из сознания. Могут нарушаться память и внимание, возникать длительная депрессия, тревога или внутренние заболевания психосоматической природы. Больные СД2, страдающие хроническими стрессовыми расстройствами, обычно имеют низкую приверженность лечению. Нередко отмечаются рентные установки (поиск вторичной выгоды) и повышенная конфликтность, формируются химические и поведенческие зависимости.

Возникновение ПТСР у больных СД2 редко бывает связано исключительно с самим заболеванием, кроме случаев, когда оно развивается после ампутаций или коматозных состояний. Тем не менее симптомы ПТСР часто выявляются при СД2, связанном с ожирением и стрессовыми формами нарушения приема пищи. Согласно данным мета-анализа, наличие ПТСР повышает риск развития СД2 в дальнейшем примерно в 1,5 раза [47]. Предварительную диагностику таких расстройств может осуществлять лечащий врач, но в последующем больных необходимо направлять к психиатру.

Заключение

ПР часто сочетаются с СД2 и имеют большое клиническое значение. Они обычно проявляются в виде хронических непсихотических форм, выявление которых для врачей, не имеющих психиатрической подготовки, может быть затруднительным [48]. Серьезные препятствия обусловлены также несовершенством организационных, образовательных, медико-юридических и этических аспектов оказания помощи больным данной категории [49].

Квалифицированное лечение, реабилитация и профилактика СД2 на сегодняшний день немыслимы без психотерапевтического сопровождения. Примером в этом отношении является разработанная в Московском НИИ психиатрии Минздрава России модель медико-психологического сопровождения больных с непсихотическими психическими расстройствами [50]. Как показывает опыт образовательной и консультативной работы с врачами различных лечебно-профилактических учреждений, рекомендации, заложенные в данной модели, весьма полезны для улучшения их практической деятельности. Раннее выявление психических нарушений при СД2 и профилактическая работа с больными вполне могут осуществляться участ-

ковыми терапевтами, врачами общего профиля, а также эндокринологами после соответствующего обучения и при наличии надлежащей супервизии [51, 52].

Литература

1. Wu L., Ghitza U., Batch B. et al. Substance Use and Mental Diagnoses among Adults with and without Type 2 Diabetes: Results from Electronic Health Records Data // *Drug Alcohol Depend.* 2015. Vol. 156. P. 162—169.

2. Старостина Е. Г., Бобров А. Е., Мошняга Е. Н., Володина М. Н. Непсихотические психические расстройства при сахарном диабете // *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П. Павлова.* 2010. Т. XVII. № 2, приложение. С. 29—31 [Starostina E.G., Bobrov A.E., Moshnjaga E.N., Volodina M. N. Nepsihoticheskie psihicheskie rassstrojstva pri saharном diabete // *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova.* 2010. T. HVII. № 2, prilozhenie. S. 29—31 (in Russian)].

3. Старостина Е. Г., Мошняга Е. Н., Володина М. Н., Малахова Т. С. Эпидемиология наиболее частых психических расстройств у больных сахарным диабетом // *Альманах клинической медицины.* 2014. № 32. С. 17—23 [Starostina E.G., Moshnjaga E. N., Volodina M. N., Malahova T. S. Jepidemiologija naibolee chastyh psihicheskikh rassstrojstv u bol'nyh saharным diabedom // *Al'manah klinicheskoy mediciny.* 2014. № 32. S. 17—23 (in Russian)].

4. Старостина Е. Г. Сахарный диабет и психические расстройства. В кн.: *Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. академика РАН И.И. Дедова, М.В. Шестаковой.* М: Медицинское информационное агентство, 2017. С. 705—743 [Starostina E. G. Saharnyj diabet i psihicheskie rassstrojstva. V kn.: *Oslozhnenija saharного diabeta: lechenie i profilaktika / Pod red. akademika RAN I.I. Dedova, M.V. Sheštakovoj.* М.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2017. S. 705—743 (in Russian)].

5. Старостина Е.Г., Володина М.Н., Старостин И.В., Бобров А.Е. Депрессия и сахарный диабет как коморбидные заболевания // *Русский медицинский журнал.* 2017. № 22. С. 1613—1620 [Starostina E.G., Volodina M.N., Starostin I.V., Bobrov A.E. Depressija i saharный diabet kak komorbidnye zabolevanija // *Russkij medicinskij zhurnal.* 2017. № 22. S. 1613—1620 (in Russian)].

6. Vinogradova Y., Coupland C., HippisleyCox J. et al. Effects of severe mental illness on survival of people with diabetes // *British Journal of Psychiatry.* 2010. Vol. 197 (4). P. 272—277.

7. Andreoulakis E., Hyphantis T., Kandyliis D., Iacovides A. Depression in diabetes mellitus: a comprehensive review // *Hippokratia.* 2012. Vol. 16 (3). P. 205—214.

8. Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н., Бобров А.Е. Эффективность и безопасность медикаментозной терапии тревожных расстройств при сахарном диабете // *Сахарный диабет.* 2010. № 3. С. 52—55 [Starostina E.G.,

Moshnjaga E.N., Bobrov A.E. Jeffektivnoš' i bezopasnoš' medikamentoznoj terapii trevozhnyh rassstrojstv pri saharhom diabete // Saharnyj diabet. 2010. № 3. S. 52—55 (in Russian)].

9. Maia A., Braga A., Brouwers A. et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with diabetes types 1 and 2 // *Comprehensive Psychiatry*. 2012. Vol. 53 (8). P. 1169—1173.

10. Strachan M., Reynolds R., Marioni R., Price J. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly // *Nat Rev Endocrinol*. 2011. Vol. 7 (2). P. 108—114.

11. Calkin C., Gardner D., Ransom T., Alda M. The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: more than just comorbid disorders // *Ann Med*. 2013. Vol. 45 (2). P. 171—181.

12. Пузырева Н.В., Старостина Е.Г. Синдром пищевых эксцессов как фактор риска сахарного диабета 2 типа: Материалы V Всероссийского диабетологического конгресса. Москва, 23—26 мая 2010. С. 118 [Puzyreva N.V., Staroština E.G. Sindrom pishhevyh jeksessov kak faktor riska saharного diabeta 2 tipa: Materialy V Vserossijskogo diabetologicheskogo kongressa. Moskva, 23—26 maja 2010. С. 118 (in Russian)].

13. NietoMartínez R., GonzálezRivas J., MedinaInojosa J., Florez H. Are Eating Disorders Risk Factors for Type 2 Diabetes? A systematic review and metaanalysis // *Curr Diab Rep*. 2017. Vol. 17 (12). P. 138.

14. Cullmann M., Hilding A., Östenson C. Alcohol consumption and risk of prediabetes and type 2 diabetes development in a Swedish population // *Diabet Med*. 2012. Vol. 29 (4). P. 441—452.

15. Larcher S., Benhamou P., Pépin J., Borel A. Sleep habits and diabetes. *Diabetes Metab* // 2015. Vol. 41 (4). P. 263—271.

16. Lukaschek K., Baumert J., Kruse J. et al. Relationship between posttraumatic stress disorder and type 2 diabetes in a populationbased crosssectional study with 2970 participants // *J Psychosom Res*. 2013. Vol. 74 (4). P. 340—345.

17. Vaccarino V., Goldberg J., Magruder K. et al. Posttraumatic stress disorder and incidence of type2 diabetes: a prospective twin study // *J Psychiatr Res*. 2014. Vol. 56. P. 158—164.

18. Abrahamian H., KautzkyWiller A., RießlandSeifert A. et al. Mental disorders and diabetes mellitus // *Wien Klin Wochenschr*. 2016. Vol. 128. Suppl 2. S. 170—178.

19. Van Dooren F., Denollet J., Verhey F. et al. Psychological and personality factors in type 2 diabetes mellitus, presenting the rationale and exploratory results from The Maastricht Study, a populationbased cohort study // *BMC Psychiatry*. 2016. Vol. 16. P. 17.

20. Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н. Фобии гипогликемий и их клиническое значение: исследование по типу «случай — контроль» // Сахарный диабет. 2013. № 3. С. 46—51 [Staroština E.G., Moshnjaga E.N. Fobii gipoglikemij i ih klinicheskoe znachenie: issledovanie po tipu «sluchaj — kontrol» // Saharnyj diabet. 2013. № 3. S. 46—51 (in Russian)].

21. Anderbro T., GonderFrederick L., Bolinder J. et al. Fear of hypoglycemia: relationship to hypoglycemic risk and psychological factors // *Acta Diabetol.* 2015. Vol. 52 (3). P. 581—589.

22. Farvid M., Qi L., Hu F. et al. Phobic anxiety symptom scores and incidence of type 2 diabetes in US men and women // *Brain Behav Immun.* 2014. Vol. 36. P. 176—182.

23. Старостина Е.Г. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы дифференциальной диагностики и системной терапии болевого синдрома (лекция для практического врача) // *Русский медицинский журнал.* 2017. № 22. С. 1665—1676 [Starostina E.G. Diabeticheskaja nejropatija: nekotorye voprosy differencial'noj diagnoštiki i sistemnoj terapii bolevoogo sindroma (lekcija dlja praktičeskogo vracha) // *Russkij medicinskij zhurnal.* 2017. № 22. S. 1665—1676 (in Russian)].

24. Feng X., AstellBurt T. Impact of a type 2 diabetes diagnosis on mental health, contacts: a longitudinal study // *BMJ Open Diabetes Research and Care.* 2017. Vol. 5. e000198.

25. Starostina E., Volodina M., Starostin I., Bobrov A. Factors associated with the 5year overall mortality in type 2 diabetes in the Moscow region: a prospective cohort study. Abstracts of the International Diabetes Federation Congress. AbuDhabi, 2017. URL: <https://conference.idf.org/cmPortal/Searchable/AD2017/config/normal#!abstractdetails/0000142960>. Дата обращения: 12.02.2018.

26. Горина Я.В., Салмина А.Б., Кувачева Н.В. и др. Нейровоспаление и инсулинорезистентность при болезни Альцгеймера // *Сибирское медицинское обозрение.* 2014. Т. 4 (88). С. 11—19 [Gorina Ja.V., Salmına A.B., Kuvacheva N.V. i dr. Nejrovospalenie i insulinorezištentnošt' pri bolezni Al'cgejmera // *Sibirskoe medicinskoe obozrenie.* 2014. T. 4 (88). S. 11—19 (in Russian)].

27. Hajebrahimi B., Kiamanesh A., Asgharnejad F.A., Asadikaram G. Type 2 diabetes and mental disorders; a plausible link with inflammation // *Cell Mol Biol.* 2016. Vol. 62 (13). P. 71—77.

28. Folstein M., Folstein S., McHugh P. «Minimental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *Journal of Psychiatric Research.* 1975. Vol. 12 (3). P. 189—198.

29. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: Frontal Assessment Battery at bedside // *Neurology.* 2000. Vol. 55 (11). P. 1621—1626.

30. Semenkovich K., Brown M., Svračić D., Lušman P. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment // *Drugs.* 2015. Vol. 75 (6). P. 577—587.

31. Zigmond A., Snaith R. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1983. Vol. 67 (6). P. 361—370.

32. Краснов В.Н. Организационная модель помощи лицам, страдающим депрессиями, в условиях территориальной поликлиники: Методические рекомендации. М.: Минздрав РФ, Московский НИИ психиатрии, 2000. 19 с. [Krasnov V.N. Organizacionnaja model' pomoshhi licam, stradajushhim

depressijami, v uslovijah territorial'noj polikliniki: Metodicheskie rekomendacii. M.: Minzdrav RF, Moskovskij NII psihiatrii, 2000. 19 s. (in Russian)].

33. Погосова Н.Д., Бабин А.Г., Курсаков А.А., Выгодин В.А. Версия опросников PHQ2 И 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общемедицинской амбулаторной практики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13 (3). С. 18—24 [Pogosova N.D., Babin A.G., Kursakov A.A., Vygodin V.A. Versija oprosnikov PHQ2 I 9: chuvstvitel'nost' i specifichnost' pri vyjavlenii depressii u pacientov obshhemedicinskoj ambulatornoj praktiki // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2014. T. 13 (3). С.18—24 (in Russian)].

34. Kroenke K., Spitzer R. The PHQ9: A new depression diagnostic and severity measure // Psychiatric Annals. 2002. Vol. 32 (9). P. 509—515.

35. Мосолов С.Н., Ушкалова А.Б., Костюкова Е.Г. и др. Валидизация российской версии опросника HCL32 для выявления пациентов с биполярным аффективным расстройством II типа среди больных, наблюдающихся с диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25 (1). С. 21—30 [Mosolov S.N., Ushkalova A.B., Koštjukova E.G. i dr. Validizacija rossijskoj versii oprosnika HCL32 dlja vyjavlenija pacientov s bipoljarnym affektivnym rasstrojstvom II tipa sredi bol'nyh, nabljudajushhhsja s diagnozom rekurrentnogo depressivnogo rasstrojstva // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. 2015. T. 25 (1). S. 21—30 (in Russian)].

36. Сборник инструктивно-методических материалов для врачей первичного звена здравоохранения по оказанию помощи пациентам с непсихотическими психическими расстройствами (на основе полипрофессионального взаимодействия различных специалистов). Часть 1. Под ред. профессора В.Н. Краснова. М.: МедпрактикаМ, 2012. 328 с. [Sbornik instruktivnometodicheskikh materialov dlja vrachej pervichnogo звена здравooхраненija по оказаниju pomoshhi pacientam s nepshioticheskimi psihicheskimi rasstrojstvami (na osnove poliprofessional'nogo vzaimodejstvija razlichnyh special'istov). Chašt' 1. Pod red. professora V.N. Krasnova. M.: MedpraktikaM, 2012. 328 s. (in Russian)].

37. Бобров А.Е. К проблеме психопатологии психических расстройств при эндокринных заболеваниях. В сб.: Материалы 14го съезда психиатров России. Москва, 15—18 ноября 2005 г. С. 115 [Bobrov A.E. K probleme psihopatologii psihicheskikh rasstrojstv pri jendokrinnym zabolovanijah. V sb.: Materialy 14 s'ezda psihiatrov Rossii. Moskva, 15—18 nojabrja 2005 g. S. 115 (in Russian)].

38. Абабков В.А., Бабин С.М., Исурина Г.Л. и др. Применение Гиссенского опросника соматических жалоб в клинике пограничных нервнопсихических и психосоматических расстройств: Методическое пособие. СПб. Психоневрол. инт, 1993. 24 с. [Ababkov V.A., Babin S.M., Isurina G.L. i dr. Primenenie Gissenskogo oprosnika somaticheskikh zhalob v klinike pogranychnyh nervnopsihicheskikh i psihosomaticheskikh rasstrojstv: Metodicheskoe posobie. SPb. Psihonevrol. int, 1993. 24 s. (in Russian)].

39. Kliem S., L. A., Klatt T., Mößle T. et al. Brief assessment of subjective health complaints: Development, validation and population norms of a brief form of the Giessen Subjective Complaints List (GGB8) // *J Psychosom Res.* 2017. Vol. 95. P. 33—43.

40. Besson V., Boutet C. Type 2 diabetes and eating disorders // *Soins.* 2015. Vol. 795. P. 21—24.

41. Herpertz S., Albus C., Lichtblau K. et al. Relationship of weight and eating disorders in type 2 diabetic patients: a multicenter study // *Int J Eat Disord.* 2000. Vol. 28 (1). P. 68—77.

42. Nicolau J., Simó R., Sanchís P. et al. Eating disorders are frequent among type 2 diabetic patients and are associated with worse metabolic and psychological outcomes: results from a cross-sectional study in primary and secondary care settings // *Acta Diabetol.* 2015. Vol. 52 (6). P. 1037—1044.

43. Бобров А.Е., Гегель Н.В., Гурова О.Ю. и др. Особенности поведения больных с избыточной массой тела и ожирением // *Альманах клинической медицины.* 2014. Т. 32. С. 3—7 [Bobrov A.E., Gegel' N.V., Gurova O. Ju. i dr. Osobennosti povedenija bol'nyh s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem // *Al'manah klinicheskoy mediciny.* 2014. Т. 32. С. 3—7 (in Russian)].

44. Schwandt B., de Zwaan M., Jäger B. Comorbidity between type 2 diabetes mellitus and night eating // *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2012. Vol. 62 (12). P. 463—468.

45. Hood M., Reutrakul S., Crowley S. Night eating in patients with type 2 diabetes. Associations with glycemic control, eating patterns, sleep, and mood // *Appetite.* 2015. Vol. 91. P. 6.

46. Raevuori A., Suokas J., Haukka J. et al. Highly increased risk of type 2 diabetes in patients with binge eating disorder and bulimia nervosa // *Int J Eat Disord.* 2015. Vol. 48 (6). P. 555—562.

47. Vancampfort D., Rosenbaum S., Ward P.B. et al. Type 2 diabetes among people with posttraumatic stress disorder: systematic review and metaanalysis // *Psychosom Med.* 2016. Vol. 78 (4). P. 465—473.

48. Краснов В.Н., Бобров А.Е., Старостина Е.Г. и др. Совершенствование профессиональной компетентности специалистов первичного звена здравоохранения в целях раннего выявления психических расстройств и предупреждения их неблагоприятного развития (на основе исследований, проведенных в 2008 г.): Методические рекомендации. М.: ООО «ИПУЗ», 2009. 32 с. [Krasnov V.N., Bobrov A.E., Starostina E.G., i dr. Sovershenstvovanie professional'noj kompetentnosti specialistov pervichnogo звена здравooхранения v celjah rannego vyjavlenija psichicheskikh rassstrojstv i preduprezhdenija ih neblagoprijatnogo razvitija (na osnove issledovanij, provedennyh v 2008 g.): Metodicheskie rekomendacii. М.: ООО «ИПУЗ», 2009. 32 с. (in Russian)].

49. Краснов В.Н., Бобров А.Е., Довженко Т.В. и др. Проблемы, предпосылки и необходимые мероприятия по улучшению взаимодействия психиатрической (психотерапевтической) службы с врачами первичного звена здравоохранения // *Психическое здоровье.* 2011. Т. 63 (8). С. 3—11

[Krasnov V.N., Bobrov A.E., Dovzhenko T.V. i dr. Problemy, predposylki i neobhodimye meroprijatija po uluchsheniju vzaimodejstvija psichiatricheskoj (psihoterapevticheskoj) sluzhby s vrachami pervichnogo zvena zdravoohraneniya // Psichicheskoe zdorov'e. 2011. T. 63 (8). S. 3—11 (in Russian)].

50. Краснов В.Н., Бобров А.Е., Старостина Е.Г. и др. Психиатрическое и медикопсихологическое сопровождение деятельности учреждений первичной медицинской помощи: Методические рекомендации. М.: ООО «ИПУЗ», 2009. 48 с. [Krasnov V.N., Bobrov A.E., Starostina E.G., i dr. Psichiatricheskoe i medikopsihologicheskoe soprovozhdenie dejatel'nosti uchrezhdenij pervichnoj medicinskoj pomoshhi: Metodicheskie rekomendacii. M.: ООО «ИПУЗ», 2009. 48 s. (in Russian)].

51. Довженко Т., Бобров А., Краснов В. и др. Психиатрическая помощь в первичном звене здравоохранения: обеспеченность и потребность // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 1. С. 50—58 [Dovzhenko T., Bobrov A., Krasnov V. i dr. Psichiatricheskaja pomoshh' v pervichnom zvene zdravoohraneniya: obespechennošt' i potrebnost' // Social'naja i klinicheskaja psichiatrija. 2016. T. 1. S. 50—58 (in Russian)].

52. Бобров А.Е., Довженко Т.В., Кулыгина М.А. Медицинская психология в психиатрии. Методологические и клинические аспекты // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24 (1). С. 70—75 [Bobrov A.E., Dovzhenko T.V., Kulygina M.A. Medicinskaja psihologija v psichiatrii. Metodologicheskie i klinicheskie aspekty // Social'naja i klinicheskaja psichiatrija. 2014. T. 24 (1). S. 70—75 (in Russian)].

Психические расстройства у больных акромегалией

Бобров А.Е., Старостина Е.Г., Александрова М.М.

Акромегалия – эндокринное заболевание, обусловленное гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) при аденоме гипофиза. Важнейшим посредником действия СТГ, который обеспечивает его физиологические эффекты, является инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). Под его влиянием возникают дефекты внешности и нарушения функций различных органов и систем организма, обуславливающие повышение смертности при акромегалии в 4-10 раз [1-4]. Распространенность акромегалии составляет от 16 до 76 случаев на 1 млн человек [5].

Известно, что акромегалия может сочетаться с психическими нарушениями [6, 7]. Исторически этот вопрос рассматривался в аспекте конституциональных основ психических заболеваний [8] и эндокринного психосиндрома [9]. При этом прямой связи между акромегалией и психозами обнаружено не было [10]. В последние годы появились работы, в которых было обращено внимание на ассоциацию акромегалии с аффективными расстройствами и шизофренией [11, 12], а также частое наличие у больных расстройств личности и когнитивных нарушений [11, 13-15]. Однако в целом вопрос о связи психических расстройств с акромегалией остается недостаточно ясным.

Цель настоящего исследования – изучение частоты и структуры психических расстройств на репрезентативной выборке больных акромегалией, а также анализ соотношения этих нарушений с некоторыми лабораторными показателями эндокринного заболевания.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе отделения эндокринологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского с 2009 по 2013 г.г.

В работу последовательно отбирались больные с верифицированным диагнозом акромегалии. Всего в исследование были включены 115 пациентов, 95 женщин и 20 мужчин. Возраст больных был от 21 года до 78 лет (средний – $55,1 \pm 13,1$ года).

Диагноз акромегалии ставили эндокринологи в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [16] на основании клинической картины, определения уровня СТГ и ИФР-1 в крови, а также данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза с контрастированием. Гиперсекреция СТГ была связана с микро- или макроаденомой передней доли гипофиза в 33 и 81 случае соответственно, у 1 пациента аденома не была обнаружена. 27 пациентов были с контролируемой и 88 – с неконтролируемой фазой акромегалии.

Все пациенты входили в Регистр больных акромегалией Московской области [17], составляя его большую (71,5%) часть. По возрасту и гендерному соотношению изученная группа не отличалась от остальных больных регистра, что позволяет говорить о репрезентативности выборки.

Большая часть (83 человека) больных в период исследования продолжали или уже завершили лечение эндокринного заболевания (медикаментозное, хирургическое, радиологическое или комбинированное); 32 пациента ранее специфической терапии не получали и ожидали ее назначения.

Психопатологическую квалификацию психического состояния больных осуществляли на основании критериев МКБ-10 [18]. Кроме этого, 113 пациентов обследовались с помощью краткой шкалы оценки психического статуса – MMSE [19], а 105 – заполнили самоопросник для выявления гипоманиакальных состояний в анамнезе – HCL-32 [20, 21].

Определяли также уровни СТГ и ИРФ-1. В случаях, когда пациенты уже получали терапию, дополнительно анализировались имевшиеся в историях болезни данные об уровне этих гормонов до начала лечения. Все лабораторные исследования проводили в биохимической лаборатории указанного выше института стандартными методами. Уровень СТГ оценивали по абсолютной величине (в мкМЕ/мл), а уровень ИРФ-1 – по проценту его превышения верхней границы возрастной нормы.

Статистический анализ материала осуществляли методами описательной статистики. Оценку нормальности распределения переменных проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость различий между группами устанавливали с использованием Z-критерия, критерия Манна-Уитни (при сравнении двух выборок), Краскела-Уоллиса (при сравнении более двух выборок), а также критерия χ^2 (при сравнении частот). За уровень статистической значимости принимали значение $<0,05$.

Результаты

Результаты психиатрического обследования больных акромегалией в соответствии с критериями диагностики по МКБ-10 приведены в табл.1. Из нее следует, что психические расстройства отмечались у 91 (79,1%) из 115 больных. При этом только 8 (7,0%) пациентов ранее обращались к специалистам в области психического здоровья и лишь 6 (5,2%) – когда-либо получали терапию психофармакологическими препаратами. Необходимо отметить, что в табл. 1 отражены только ведущие диагнозы, но у 37 больных имелся один, у 7 – два, а у 10 – три дополнительных диагноза и более.

Как следует из табл. 1, у больных акромегалией (43,5%) чаще выявлялись расстройства аффективного спектра. Они нередко сочетались с органическими психическими расстройствами, генерализованным тревожным расстройством, специфическими фобиями, паническим расстройством, алкогольной зависимостью и расстройствами личности.

Из расстройств аффективного спектра наиболее часто отмечались различные варианты биполярного аффективного расстройства (БАР). Однако классическое БАР I типа с чередованием маниакальных и депрессивных фаз имело место только у 3 пациентов. В 11 случаях был выставлен диагноз БАР II типа [22]. Указанный вариант БАР характеризовался депрессивными фазами, чередующимися с гипоманиакальными эпизодами. Депрессии обычно имели протрагированный характер и по структуре приближались к смешанным состояниям с ажитацией, ускорением ассоциативного процесса или гневливостью. Гипомании определялись стойким благодушным и неадекватно оптимистичным настроением с повышенной самооценкой, сокращенным сном и повышенной активностью. Отмечались также гневливость, усиление либидо и импульсивность.

Помимо БАР I и II типов выявлялись и другие состояния биполярного круга – хронические гипомании, которые характеризовались стойко повышенным настроением и самооценкой, усилением активности, разговорчивостью, снижением потребности в сне и нарушениями внимания. Указанные состояния имели место у 5 больных, их патологический характер не вызывал сомнения, а продолжительность составляла не менее 2 лет. Поскольку для диагностики БАР по МКБ-10 была необходима констатация хотя бы еще одного аффективного эпизода, а выявить их у этих пациентов не удавалось, то они были отнесены к рубрике F31.4 – «Другое биполярное расстройство». Еще одной группой примыкавших к БАР состояний были наблюдавшиеся у 20 пациентов своеобразные формы хронической гипертимии, не достигающей степени гипомании. Гипертимный темперамент проявлялся у них с детского и подросткового возраста и прослеживался вплоть до заболевания акромегалией. У этих больных отмечались повышенная социальная и двигательная активность, разговорчивость, работоспособность, устойчивое и оптимистичное настроение, которое отличало их от других людей. У 17 из них в анамнезе возникали эпизоды клинически очерченной депрессии (как правило, неглубокая и атипичная), что позволяло квалифицировать эти случаи в рамках БАР IV типа по Н. Akiskal и О. Pinto [22] (депрессия у лиц с гипертимным темпераментом) и относить к другому биполярному расстройству. У 3 больных с гипертимным темпераментом отчетливых депрессивных состояний не наблюдалось, однако возникали эпизоды субдепрессивных и неглубоких дисфорических состояний. Указанные случаи в рамках настоящего исследования относились к циклотимии. Еще у 2 пациентов с шизоаффективным расстройством в прошлом отмечались отчетливые маниакальные и гипоманиакальные эпизоды.

Частота среди больных акромегалией пациентов с БАР и близкими к ним нарушениями обусловила целесообразность их объединения в группу расстройств биполярного спектра (РБС). Всего в эту группу вошел 41 (35,7%) пациент. Ввиду того, что клиническая диагностика стертых случаев РБС представляет известные сложности, всем пациентам, независимо от клинической оценки по критериям МКБ-10, предлагалось пройти обследо-

вание при помощи самоопросника HCL-32. Наличие гипоманий в анамнезе психометрически было подтверждено у 33 (84,6%) заполнивших этот самоопросник из 39 больных с РБС.

Второе место по частоте (16,5%) среди ведущих диагнозов занимали органические психические расстройства. Однако с учетом соответствующих сопутствующих расстройств, которые были выявлены у 34 (29,6%) пациентов, общее количество случаев расстройств психоорганического спектра (РПОС) составило 53 (46,1%).

РПОС, как правило, имели легкую или среднюю степень тяжести. В структуре клинической картины этих расстройств существенное место занимали признаки психоорганического синдрома [23]. Деменция легкой степени сосудистого и смешанного типа была диагностирована у 2 пациентов с результатом 23 балла по шкале MMSE [24]. Во всех остальных случаях органические нарушения исчерпывались церебралестическими, психовегетативными, психопатоподобными и ограниченными дисмнестическими проявлениями. У 35 пациентов отмечались признаки слабодушия, у 33 – выраженная эксплозивность. Жалобы на снижение долговременной памяти предъявляли 20% больных, кратковременной – 69,2%. Объективно мнестические нарушения отмечались у 92,3% пациентов с РПОС. Отмечались также нарушения внимания, зрительно-моторной координации, арифметических способностей, абстрактного мышления. Однако они не выходили за рамки умеренных, за исключением больных с деменцией.

Органическая патология сочеталась с другими формами психических расстройств, включая БАР, шизоаффективное расстройство, хронические бредовые расстройства, различные формы депрессивных и тревожных состояний, а также расстройства личности.

На втором этапе работы в зависимости от наличия у обследованных больных РБС и РПОС было проведено сравнительное изучение их связи с социально-демографическими, клиническими и лабораторными показателями. Для этого все пациенты были разделены на четыре подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли больные акромегалией с РПОС (35 человек), во 2-ю – пациенты с РБС (23), в 3-ю – случаи сочетания РБС и РПОС (18), в 4-ю – больные, у которых не было диагностировано РБС и РПОС (39).

При сравнении выделенных подгрупп был выявлен ряд существенных различий между ними (табл. 2). В частности, возраст больных был самым высоким в 1-й и 3-й подгруппах. Кроме того, прослеживалась четкая тенденция к понижению уровня ИФР-1 от 1-й подгруппы ко 2-й, причем уровень этого гормона в 3-й и 4-й подгруппах занимал промежуточное положение (см. рисунок). В то же время уровень ИФР-1, который определялся на фоне уже проводившегося лечения акромегалии, в подгруппах существенно не различался. Количество сопутствующих соматических заболеваний у больных с РПОС было существенно выше, чем в остальных подгруппах. Статистически значимые различия между подгруппами с РБС и без них

были получены и по шкале HCL-32, причем наибольший суммарный балл отмечался во 2-й и 3-й подгруппах.

Изучение сочетаний РБС с разными экзо- и соматогенными факторами не выявило других статистически значимых различий. В частности, не было выявлено различий между подгруппами с разными типами психических расстройств по уровню базального СТГ как до ($p=0,817$), так и в процессе ($p=0,840$) терапии. Каких-либо различий по частоте выявления РБС и РПОС у больных с активной и контролируемой фазой акромегалии также не отмечалось ($p=0,414$ и $p=0,459$ соответственно).

По суммарному баллу опросника HCL-32 не было выявлено значимых различий в зависимости от размера аденомы ($p=0,538$) или фазы заболевания ($p=0,277$), хотя и отмечалась тенденция к некоторому повышению суммарного балла у женщин по сравнению с мужчинами ($p=0,078$).

Обсуждение

Частое наличие психических расстройств при опухолях гипофиза – давно известный клиницистам факт [25-27]. Так, при пролактиномах частота сопутствующих психических нарушений составляет от 63 до 77% [28]. Однако данных, касающихся структуры психических расстройств при других опухолях переднего гипофиза, в частности соматотропиномах, недостаточно. Имеются лишь общие указания на нередкое возникновение при акромегалии аффективных расстройств, интеллектуально-мнестического снижения патохарактерологических нарушений [23]. Особый интерес представляют сведения [6, 29] о частом возникновении у таких больных приступообразных депрессий с ажитацией, а также эйфорических состояний, отличающихся от типичной мании отсутствием двигательной гиперактивности. Указанные нарушения интерпретировались авторами как проявления эндокринного психосиндрома.

В настоящее время научные взгляды на аффективные расстройства, в том числе биполярное, существенно изменились, а концепция эндокринного психосиндрома обсуждается редко. С учетом этого наблюдающиеся при акромегалии аффективные нарушения целесообразно рассматривать как проявления РБС. При этом высокая (35,7%) частота этих расстройств у больных акромегалией представляется достаточно обоснованной. К тому же она была подтверждена результатами тестирования с помощью HCL-32.

Обращает на себя внимание и возможная связь акромегалии с расстройствами шизофренического спектра. Так, в одной из последних работ [12] вновь поднимается ранее активно обсуждавшийся вопрос о неслучайном характере возникновения у больных акромегалией шизофренической симптоматики. В указанной работе обращается внимание, что частота такого сочетания может превышать частоту шизофрении в популяции в 10 раз. Этому соответствуют полученные нами результаты: частота расстройств шизофренического круга, сопряженных с акромегалией – 4,3%, что в 2-3 раза превышает таковую в популяции – 1-1,3% [30].

Вместе с этим нельзя не отметить, что полученные нами данные находятся в известном противоречии с результатами другого исследования психических нарушений при акромегалии, выполненном С. Sievers и соавт. [11], в котором не было установлено увеличения частоты РБС и шизофрении. Интерпретируя приведенные данные, необходимо учесть, что в указанном исследовании использовалась Международная схема диагностической беседы с больным – CIDI [31]. Это важно, поскольку использование CIDI, как и других структурированных интервью, предполагает применение зондирующих и фильтрующих вопросов. Данное обстоятельство способствует исключению состояний, которые недооцениваются пациентами либо рассматриваются как следствие сопутствующего соматического заболевания [32]. Кроме того, подобные интервью недостаточно чувствительны для выявления гипоманиакальных эпизодов в анамнезе [33, 34]. Еще большую сложность представляет выявление с помощью CIDI циклотимии и гипертимических состояний. Все сказанное приводит к необходимости применения специализированных психометрических инструментов, таких как HCL-32 [21, 35]. Таким образом, различия между данными, полученными в настоящей работе, и исследованием С. Sievers и соавт. [11] могут объясняться тем, что случаи БАР II и IV типа в указанном исследовании не фиксировались или относились к депрессиям.

Следует подчеркнуть, что генез указанных психопатологических состояний нельзя объяснить только органическими факторами, поскольку сочетание РБС с психоорганическим синдромом отмечалось у 18 пациентов, т.е. лишь у 43,9% больных с РБС. Аналогичным образом следует расценивать и то, что в более ранних исследованиях случаи расстройств шизофренического спектра у больных акромегалией не получили надлежащей клинической оценки.

Заслуживает обсуждения установленная в нашей работе связь между РБС и уровнем ИФР-1. В литературе [36] также имеются указания на существенное повышение уровня ряда нейропептидов, включая ИФР-1, у больных с БАР в состоянии мании и стабильность этого повышения [37], несмотря на проведение достаточно длительной фармакотерапии. Эти данные, казалось бы, противоречат результатам, полученным в настоящем исследовании, где уровень ИФР-1 в подгруппах пациентов с РБС был существенно ниже, чем у больных с РПОС. Однако следует принять во внимание, что уровень ИФР-1 у пациентов 2-й подгруппы (сочетание акромегалии и РБС) превышал в среднем верхнюю границу нормы на $162,4 \pm 71,8\%$, что и так существенно выше, чем у здоровых. Это может указывать на существование разных типов акромегалии. При некоторых из них ее клиническая симптоматика появляется на фоне относительно более низких уровней ИФР-1 (например, вследствие сенсibilизации периферических рецепторов к ИФР-1 при РБС).

В этом контексте высокая частота РБС, а также расстройств шизофренического спектра в репрезентативной группе больных акромегалией, кото-

рая многократно превышает распространенность указанных психических расстройств в общей популяции [32], позволяет предположить существование вариантов психозендокринного диатеза, выражающегося сочетанием центральных нарушений обмена нейромедиаторов с изменением секреции СТГ и, возможно, чувствительности тканей к ИФР-1.

При анализе полученных данных закономерно встает вопрос о возможной обусловленности наблюдающихся при акромегалии органических психических расстройств сопутствующими соматическими заболеваниями. Действительно, суммарная частота РПОС у изученных больных весьма значительна – 46,1%. Это существенно превышает среднюю частоту РПОС у больных соматических стационаров ($p=0,014$) – 34,4-35,5% [38, 39]. Кроме того, следует обратить внимание на то, что возраст больных и количество сопутствующих соматических заболеваний в подгруппах с РПОС выше, чем в подгруппах без психоорганических расстройств (см. табл. 2). Этот факт подтверждает связь РПОС при акромегалии с атеросклерозом сосудов головного мозга и артериальной гипертензией, к которым у таких больных имеется предрасположенность [40].

Объясняется ли более высокая частота РПОС при акромегалии исключительно большей распространенностью артериальной гипертензии и цереброваскулярной болезни, или же в генезе органического поражения головного мозга играет роль повышенный уровень СТГ и ИФР-1 – это вопрос, который должен быть предметом дальнейших исследований.

Представленные в настоящей работе данные могут быть обобщены следующим образом: психические расстройства выявлены у 79,1% больных акромегалией. Они относятся к двум основным группам нарушений – РПОС и РБС. Различные формы РБС были диагностированы у 35,7% больных акромегалией, что существенно превышает распространенность БАР в населении. При этом у больных с РБС прослеживается статистически достоверное снижение уровня ИФР-1 по сравнению с больными акромегалией с РПОС. Этот факт в случае его последующего подтверждения может указывать на существование особого патофизиологического типа акромегалии.

Выявленная частота (4,3%) расстройств шизофренического круга также превышает распространенность их в популяции.

Органические расстройства были выявлены у 46,1% больных акромегалией. Они статистически достоверно связаны с возрастом больных и сопутствующими соматическими заболеваниями, в первую очередь атеросклеротической природы и, по-видимому, не являются специфическими для акромегалии.

Литература

1. Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, Pulgar S, Melmed S. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. *Pituitary*. 2011;14(3):284-294. doi: 10.1007/s11102-011-0310-7

2. Древаль А.В. *Эндокринология*. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
3. Kazunori A, Kaoru K, Atushi T, Kuniki E, Koji I, Tohru U, Fumiyoshi K. Mortality in 154 Surgically Treated Patients with Acromegaly-A 10-year Follow-Up Survey. *Endocrine Journal*. 2003;(50):163-172. doi: 10.1507/endocrj.50.163
4. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimaki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Loyttyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman UH, Viikari J, Voutilainen E. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4081-4086. doi:10.1210/jc.2004-1381
5. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, Wittchen HU, Stalla GK. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clinical Endocrinology*. 2008;69(3):432-435. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03221
6. Орловская Д.Д. *Общая характеристика психических расстройств при эндокринопатиях*. В кн. под ред. А.В. Снежневского. *Руководство по психиатрии*. Т. 2. М.: Медицина; 1983.
7. Brambilla F. Psychopathological Aspects of Neuroendocrine Diseases: Possible Parallels with the Psychoendocrine Aspects of Normal Aging. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17(4):283-291. doi: 10.1016/0306-4530(92)90035-6
8. Кречмер Э. *Строение тела и характер*. М.: Государственное издательство медицинской литературы; 1930.
9. Bleuler M. Endocrinologische Psychiatrie. Цит. по А.И. Белкину. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1957;57(2):271-282.
10. Abed RT, Clark J, Elbadawy MH, Cliffe MJ. Psychiatric morbidity in acromegaly. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1987;75(6):635-639. doi:10.1111/j.1600-0447.1987.tb02848.x
11. Sievers C, Dimopoulou C, Pfister H, Lieb R, Steffin B, Roemmler J. Prevalence of mental disorders in acromegaly: a cross-sectional study in 81 acromegalic patients. *Clinical Endocrinology*. 2009;71:691-701. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03555.x
12. Iglesias P, Bernal C, Di'ez J. Curious cases: Acromegaly and schizophrenia: an incidental association? *Schizophr Bull*. 2014;40(4):740-743. doi: 10.1093/schbul/sbu028
13. Доброхотова Т.А., Фаллер Т.О. Психопатологические синдромы при опухолях хиазмально-селлярной области. В кн.: *Опухоли хиазмально-селлярной области*. М.: Медицина; 1976.
14. Pantanetti P, Sonino N, Arnaldi G, Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary*. 2002;5(1):17-19. doi: 10.1023/a:1022145116901
15. Brummelman P, Koerts J, Dullaart RP, van den Berg G, Tucha O, Wolfenbuttel BH, van Beek AP. Effects of previous growth hormone excess and current medical treatment for acromegaly on cognition. *European Journal of Clinical Investigation*. 2012;42(12):1317-1224. doi: 10.1111/j.1365-2362.2012.02721.x
16. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике,

дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. *Проблемы эндокринологии*. 2013;6:4-18. (In Russ.). doi: 10.14341/probl20135964-18

17. Древаль А.В., Камынина Т.С., Нечаева О.А., Покрамович Ю.Г. Московский областной регистр больных акромегалией. *Проблемы эндокринологии*. 2008;54(4):27-31.

18. ВОЗ. *Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике*. Пер. на рус. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. СПб.: Оверлайд; 1994.

19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12:189-198.

20. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б., Курсаков А.А., Образцова Л.В. Валидизация российской версии опросника HCL-32 для выявления пациентов с биполярным аффективным расстройством II типа среди больных, наблюдающихся с диагнозом рекуррентного депрессивного эпизода *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015;25(1):21-30. doi: 10.1016/j.jad.2013.10.029

21. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer T, Skerpar P, Vieta E, Scott J. The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *Journal of Affective Disorders*. 2005;88(2):217-233. doi: 10.1016/j.jad.2005.05.011

22. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am*. 1999;22(3):517-534. doi: 10.1016/s0193-953x(05)70093-9

23. *Руководство по психиатрии*. Под ред. Снежневского А.В. М.: Медицина; 1983.

24. Crum R, Anthony J, Bassett S, Folstein M. Population-Based Norms for the Mini-Mental State Examination by Age and Educational Level. *JAMA*. 1993;269(18):2386-2391. doi: 10.1001/jama.1993.03500180078038

25. Bleuler M. Personality changes in pituitary disorders. *British Medical Journal*. 1951;1(4706):580-581. doi: 10.1136/bmj.1.4706.580

26. Целибеев Б.А. *Психические нарушения при эндокринных заболеваниях*. М.: Медицина; 1966.

27. Краснушкин Е.К. О некоторых отношениях между душевными и соматическими заболеваниями. *Невропатология и психиатрия*. 1942;1-2:20-32.

28. Бобров А.Е., Мельниченко Г.А., Пятницкий Н.Ю., Бондаренко М.Г. Особенности психических состояний у больных с первичной гиперпролактинемией. *Проблемы эндокринологии*. 1995;41(2):22-25.

29. Добржанская А.К. *Психические и нейрофизиологические нарушения при эндокринных заболеваниях*. М.: Медицина; 1973.

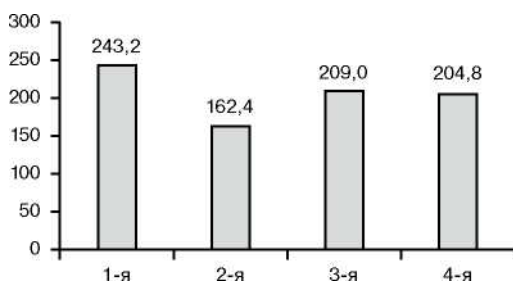
30. Jablensky A. Prevalence and incidence of schizophrenia spectrum disorders: implications for prevention. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000;34(suppl):26-34. doi: 10.1046/j.1440-1614.2000.00770.x

31. Robins L, Wing J, Wittchen H, Helzer J, Babor T, Burke J, Farmer A, Jablenski A, Pickens R, Regier DA, Sartorius N, Towle L. The Composite International Diagnostic Interview: An Epidemiologic Instrument Suitable for Use in Conjunction With Different Diagnostic Systems and in Different Cultures. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(12):1069-1077. doi: 10.1001/archpsyc.1988.01800360017003
32. Goldney RD, Fisher LJ, Hawthorne G. Depression and the CIDI. *British Journal of Psychiatry*. 2004;185:518-519. doi: 10.1192/bjp.185.6.518-a
33. Benazzi F, Akiskal H. The modified SCID Hypomania Module (SCID-Hba): A detailed systematic phenomenologic probing. *Journal of Affective Disorders*. 2009;117(3):131-136. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.001
34. McDonald KC, Bulloch AG, Duffy A, Bresee L, Williams JV, Lavorato DH, Patten SB. Prevalence of Bipolar I and II Disorder in Canada. *Can J Psychiatry*. 2015;60(3):151-156.
35. Akiskal HS, Mendlowicz MV, Jean-Louis G, Rapaport MH, Kelsoe JR, Gillin JC, Smith TL. TEMPS-A: validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. *Journal of Affective Disorders*. 2005;85(1-2):45-52. doi: 10.1016/j.jad.2003.10.012
36. Liu X, Zhang T, He S, Hong B, Chen Z, Peng D, Wu Y, Wen H, Lin Z, Fang Y, Jiang K. Elevated serum levels of FGF2, NGF and IGF1 in patients with manic episode of bipolar disorder. *Psychiatry Re*. 2014;218(1-2):5460. doi: 10.1016/j.psychres.2014.03.042
37. Kim YK, Na KS, Hwang JA, Yoon HK, Lee HJ, Hahn SW, Lee BH, Jung HY. High insulinlike growth factor1 in patients with bipolar I disorder: a trait marker? *J Affect Disord*. 2013;151(2):738-743. doi: 10.1016/j.jad.2013.07.041
38. Прокудин В.Н. Пятилетний опыт организации психотерапевтической, психиатрической и наркологической помощи в соматической больнице. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2005; 2: 73-78.
39. Prokudin V, Boyko Y, Kyrov N. The peculiarities of organization consultative liaison psychiatry/psychotherapy in multiprofile general hospital (12-years experience). *European Psychiatry*. 2010;25(1):510. doi: 10.1016/S0924-9338(10)70505-8
40. Древаль А.В., Триголова И.В., Виноградова А.В., Иловайская И.А. Распространенность сахарного диабета среди больных акромегалией. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(3):9-11. doi: 10.14341/probl20125839-11

Таблица 1.**Распределение больных акромегалией
по диагнозам психических расстройств**

Психические расстройства (рубрика по МКБ-10)	Абс.	%
Органические психические расстройства (F0)	19	16,6
Деменция	2	1,7
легкое когнитивное расстройство	8	7,0
органическое эмоционально-лабильное расстройство	8	7,0
органическое расстройство личности	1	0,9
Расстройства шизофренического спектра (F2)	5	4,3
Шизофрения	1	0,9
хроническое бредовое расстройство	2	1,7
шизоаффективное расстройство	2	1,7
Аффективные расстройства (F3)	50	43,5
рекуррентная депрессия	3	2,6
депрессивный эпизод	7	6,1
биполярное аффективное расстройство	14	12,2
другое биполярное аффективное расстройство	22	19,1
Циклотимия	3	2,6
Дистимия	1	0,9
Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F4)	15	13,0
генерализованное тревожное расстройство	10	8,7
специфические (изолированные) фобии	2	1,7
паническое расстройство	1	0,9
тревожно-депрессивное расстройство	1	0,9
соматоформное расстройство	1	0,9
Расстройства личности (F6)	2	1,7
Психические расстройства отсутствуют	24	20,9

Рисунок. Уровень ИФР-1 в подгруппах больных акромегалией.
%



По оси абсцисс — подгруппы

Таблица 2.
Некоторые социально-демографические, клинические, лабораторные показатели и средний балл по HCL-32 в четырех подгруппах больных акромегалией

Подгруппа больных	Возраст, годы		% превышения ИФР-1 верхней границы нормы до лечения		Количество сопутствующих соматических заболеваний		Сумма баллов по HCL-32	
	<i>n</i>	среднее ± CO	<i>n</i>	среднее ± CO	<i>n</i>	среднее ± CO	<i>n</i>	среднее ± CO
1-я	35	62,43±10,48	22	243,2±109,5	35	7,5±2,4	33	13,76±4,20
2-я	23	51,87±14,06	18	162,4±71,8	23	5,8±1,8	22	16,27±4,60
3-я	18	55,39±11,4	14	209±128,5	18	7,6±2,8	16	16,69±5,50
4-я	39	50,10±13,0	25	204,8±91,2	39	6,0±3,0	34	12,35±4,48
Всего	115	55,03±13,22	79	206,6±102,4	115	6,7±2,7	105	14,28±4,84
<i>p</i> — дисперсионный анализ по всем подгруппам		0,0003		0,101		0,014		0,003
<i>p</i> — различия между 1-й и 2-й подгруппами		0,0018		0,011		0,005		0,041
<i>p</i> — различия между наличием и отсутствием РПОС		0,0001		0,064		0,0012		0,389
<i>p</i> — различия между наличием и отсутствием РБС		0,330		0,089		0,736		0,0004

Психические нарушения у пациентов с гормонально-активными аденомами гипофиза

*Бобров А.Е., Старостина Е.Г., Александрова М.М., Алмаев Д.Р.,
Павлова М.Г., Комердус И.В., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А.*

Введение

Связь гормональных и психических расстройств изучается с начала 20 века. Многие ведущие психиатры отмечали психические отклонения у пациентов с эндокринными заболеваниями [3,9, 13, 14], а М.Блейлер [2] описал наиболее общие закономерности психоэндокринных соотношений на примере «эндокринного психосиндрома». Однако в силу несовершенства принятых в тот период подходов к верификации эндокринной патологии большинство этих работ представляет лишь исторический интерес.

Центральную роль в регуляции работы эндокринной системы играет гипофиз, в связи с чем изучение психических расстройств, возникающих при его поражении, может иметь большое научное значение. Особый интерес в этом плане представляют аденомы гипофиза – опухоли из эпителиальных клеток передней доли гипофиза, секретирующих гормоны, с которыми связан ряд эндокринных заболеваний. Так, пролактиномы вызывают гиперпролактинемический гипогонадизм, соматотропиномы – акромегалию, а кортикотропиномы – болезнь Иценко-Кушинга (БИК); некоторые опухоли могут секретировать два и более гормона одновременно [20].

Эпидемиологические исследования показывают, что аденомы гипофиза относятся к самым частым опухолям ЦНС. Их распространенность в общей популяции, по данным нейровизуализации и аутопсии, достигает 16,7% [37], а по материалам ретроспективного анализа медицинской документации в Исландии с 1955 по 2012 г.г. составила 115,5 на 100 тысяч населения. Чаще всего выявлялись гормонально-неактивные аденомы (43,1%), на втором месте – пролактиномы (39,9%), на третьем – соматотропиномы (11,3%) и кортикотропиномы (5,7%) [15].

В работе М.Д. Johnson и соавт. [25] было показано, что качество жизни больных с опухолями гипофиза существенно ниже в сравнении с общей популяцией, при этом у пациентов с различными типами гормонально-активных опухолей отмечаются нарушения в разных сферах жизнедеятельности. Важно также, что указанные нарушения в значительной степени обусловлены психическими расстройствами, которые более выражены при кортикотропиномах, чем при пролакто- и соматотропиномах [27]. Это обстоятельство может указывать на взаимосвязь гиперсекреции гормонов с

психическими расстройствами и аномалиями поведения, специфичность которых в зависимости от типа аденомы изучена недостаточно.

С учетом сказанного, **целью** работы явилось сопоставительное изучение структуры психических расстройств у пациентов при трех типах аденом гипофиза – пролактиномах, соматотропиномах и кортикотропиномах.

Материалы и методы

Работа основана на анализе материала нескольких исследований, проводившихся в разное время на базе отделений эндокринологии различных учреждений третичного уровня медицинской помощи.

В группу больных с пролактиномами были включены 67 человек, обследованных в клинике эндокринологии Первого медицинского государственного университета им. И.М. Сеченова в 1994-1996 годы. Все больные – женщины в возрасте от 15 до 64 лет, в среднем $34,0 \pm 10,4$ лет. Эндокринологический диагноз был подтвержден наличием лактореи и стабильно высокого уровня биологически активного пролактина в сыворотке крови, а также выявлением аденомы гипофиза при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) [6].

В группу больных с соматотропиномами вошли 82 пациента (15 муж. и 67 жен.) в возрасте от 21 до 78 лет, в среднем $55,7 \pm 13,7$ лет. Они были обследованы в отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ) в 2009-2013 г.г. Диагноз акромегалии устанавливали на основании клинической картины, повышенного уровня инсулиноподобного ростового фактора-1 и/или отсутствия подавления секреции соматотропного гормона в ходе орального глюкозотолерантного теста, а также МРТ гипофиза с контрастированием [7].

Группу пациентов с кортикотропиномами (БИК) составили 66 человек (9 муж. и 57 жен.) в возрасте от 18 до 78 лет, в среднем $40,4 \pm 13,5$ лет. Обследование проводилось в отделении нейроэндокринологии и остеопатий НМИЦ эндокринологии МЗ РФ и в отделении терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского на протяжении 2014-2016 г.г. Диагноз устанавливали на основании клинической картины и лабораторных исследований (повышенного кортизола в суточной моче, и/или свободного кортизола в слюне, и/или отсутствия подавления кортизола в ходе малой пробы с дексаметазоном <50 нмоль/л в сочетании с нормальным или повышенным уровнем АКТГ). Центральный генез подтверждался наличием аденомы на МРТ и/или наличием градиента концентрации гормона в ходе забора крови из нижних каменистых синусов [1].

В целях настоящего исследования в него отбирались только больные с активной стадией заболевания; случаи со смешанными аденомами, а также с клинически очевидным вторичным дефицитом гормонов гипофиза, обусловленным его сдавлением опухолью, исключались.

Клинико-психопатологическое обследование психиатром и постановка диагноза по критериям МКБ-10 [5] проводились всем больным. При обследовании пациентов с сомато- и кортикотропиномами применялся также Краткий международный нейропсихиатрический опросник MINI-6 [32, 33] и шкала HCL-32 [12, 17] для выявления гипомании в анамнезе.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью статистического пакета Statistica-6 методами описательной статистики, значимость различий между группами устанавливали с использованием критериев Манна-Уитни и Фишера. За уровень статистической значимости было принято $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительное клинико-психопатологическое обследование больных с различными типами аденом гипофиза показало, что структура психических расстройств в изученных группах неодинакова. Поскольку у целого ряда больных отмечалось по несколько психических расстройств, то при сравнении групп использовались только ведущие диагнозы, которые приведены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, психические расстройства отмечались у подавляющего большинства обследованных пациентов. У больных с пролактиномами преобладала патология невротического уровня (35,8%) в виде соматоформных и тревожно-фобических расстройств, на второе место по частоте выходили аффективные расстройства (22,4%), главным образом в форме дистимии, депрессивного эпизода и рекуррентного депрессивного расстройства. У больных акромегалией и БИК чаще всего выявлялись расстройства настроения (51,2% и 59,1% соответственно), прежде всего, биполярного спектра. Второе место при акромегалии по частоте занимали органические психические расстройства (17,1%), которые проявлялись в основном в форме органического астенического и умеренного когнитивного расстройства. В группе пациентов с кортикотропиномами на втором месте по частоте были невротические расстройства (15,2%), представленные обсессивно-компульсивными и тревожно-фобическими расстройствами.

При анализе структуры психических расстройств у больных аденомами гипофиза обращает на себя внимание повышенная частота биполярного аффективного расстройства, гипоманий и циклотимии в группах сомато- и кортикотропином, чего не наблюдалось при пролактиномах. Указанные аффективные расстройства в силу близости их клинических проявлений были объединены в категорию расстройств биполярного спектра (РБС). В эту категорию вошло 38 (46,3%) больных соматотропиномами и 30 (45,5%) пациентов с кортикотропиномами.

При этом важно обратить внимание, что ассоциация РБС с другими психическими расстройствами при акромегалии и БИК неодинакова. При соматотропиномах РБС нередко сочетались с органическими психическими расстройствами, генерализованным тревожным расстройством, специ-

фическими фобиями, паническим расстройством, алкогольной зависимостью и расстройствами личности. При кортикотропиномах РБС сочетались с обсессивно-компульсивным расстройством, посттравматическим стрессовым расстройством, а также генерализованным тревожным расстройством.

Подтверждением повышенной частоты РБС в группах больных с соматотропиномами и кортикотропиномами явились результаты обследования этих больных с помощью шкалы HCL-32 (от 14 баллов и выше – положительный скрининг на гипоманию в анамнезе). Как следует из табл. 2, наличие РБС можно предположить более чем у половины обследованных.

Наряду со сказанным, сопоставительный анализ психического состояния больных в изученных группах свидетельствует о высокой частоте расстройств тревожного спектра у пациентов с пролактиномами (24/67-35,8%) и кортикотропиномами (27/66-40,9%). В ряде случаев они не занимали ведущего положения в клинической картине и отходили на второй план за депрессивные и органические расстройства. У больных соматотропиномами эти расстройства отмечались с частотой 9/82 (11,0%).

Органические психические расстройства, также с учетом коморбидности с другими психическими расстройствами, встречались у 34/82 (41,5%) больных акромегалией, 1/67 (1,5%) пролактиномами, 1/66 (1,5%) БИК. Эти расстройства не всегда занимали ведущее положение в клинической картине, тем не менее, в силу высокой распространенности при соматотропиномах, их учет в общей структуре психических расстройств необходим.

Кроме того, при соматотропиномах отмечалась более высокая частота расстройств шизофренического спектра (3,7%), чем в популяции, чего не наблюдалось при кортикотропиномах и пролактиномах.

Обсуждение

Как показало проведенное исследование, частота психических расстройств при опухолях гипофиза (75,1-79,3%) существенно выше, чем в общей популяции и среди пациентов амбулаторной медицинской сети, где она не превышает 29,1% и 64,5%, соответственно [8, 21, 41]. В ходе работы было также обнаружено, что структура этих расстройств у больных с разными типами аденом неодинакова. Так, при пролактиномах преобладают расстройства тревожного и соматоформного спектра, при соматотропиномах – биполярного и органического спектра, а при кортикотропиномах – только биполярного.

Оценивая эти результаты, следует отметить, что в научной литературе вопросы психопатологии у пациентов с пролактиномами рассматриваются весьма ограниченно. В частности, было показано, что у них нередко встречаются тревожные и депрессивные состояния, а также повышенная агрессивность [4, 26, 35]. Описан ряд клинических случаев развития приступа шизофрении у больных с пролактиномами [39], а также возникновение у них импульсивных расстройств [18].

Результаты проведенного исследования позволяют конкретизировать представления о психических расстройствах при пролактиномах: наряду с высокой частотой тревожных состояний, в данной группе пациентов часто встречались соматоформные расстройства, возможные механизмы развития которых были описаны ранее [10, 11]. При этом полученные результаты находятся в соответствии с данными об относительно редком возникновении при пролактиномах тяжелых психических расстройств [40].

Что касается психопатологических состояний при соматотропиномах, то в литературе имеются указания на ассоциацию акромегалии с аффективными расстройствами, а также расстройствами личности и когнитивными нарушениями [24, 34]. Прижизненная распространенность аффективных нарушений у больных акромегалией, по оценке C.Sievers и соавт. [34], составляет 34,6%.

В настоящем исследовании также была выявлена значительная частота аффективных расстройств при акромегалии, однако она оказалась существенно выше (51,2%). Кроме того, было обнаружено преобладание РБС и органических психических расстройств, а также установлена повышенная частота расстройств шизофренического спектра.

По данным литературы, частота психических расстройств при кортикотропиномах варьирует в диапазоне от 54 до 81% [23, 29, 30]. В частности, в работе R.F.Haskett [22] было показано, что, хотя 80% пациентов с БИК находятся в депрессии, у 30% из них обнаруживались симптомы гипомании. На высокую частоту РБС при синдроме Кушинга, особенно на начальных этапах эндокринного заболевания, указывали также J.I.Hudson и соавт. [23].

Полученные в настоящем исследовании данные показали еще более высокую частоту РБС при БИК (45,5%). Выявленная частота тревожных расстройств (10,9%) в целом соответствует данным других авторов о высокой распространенности генерализованной тревоги и панических приступов [29, 36].

Высокая частота РБС при акромегалии и болезни Иценко-Кушинга заслуживает особого обсуждения. В работах последнего времени указаний на это ни при соматотропиномах, ни при кортикотропиномах практически нет. По всей видимости, это отчасти связано с методологическими проблемами: в работах, выполненных после 2000 г., для оценки психического состояния обычно применялись стандартизированные структурированные диагностические интервью, которые вследствие низкой чувствительности затрудняют диагностики гипоманий и, соответственно, биполярных расстройств [16, 19, 31, 36, 38]. В исследованиях 80-х г.г. эти инструменты не использовались, в связи с чем аффективные расстройства квалифицировались более дифференцированно. Кроме этого, следует отметить, что большую часть пациентов, которые были отнесены к категории РБС, составляли больные биполярным аффективным расстройством II типа и другими неклассическими формами биполярных расстройств. Психопатологическое исследование этих состояний было начато только в

самые последние годы, несмотря на их клиническую и терапевтическую важность [12, 28, 31], а их проявления при соматических расстройствах вообще практически не изучались. Необходимо отметить, что связь выделенных в данной работе РБС с собственно биполярным расстройством неочевидна, поскольку схожие феноменологические проявления могут быть обусловлены влиянием различных факторов, включая органические и гормональные [36]. Последнее обстоятельство может иметь немало-важное значение для оценки патогенетических механизмов взаимосвязи гормонов и поведения, а также иметь прогностическое и терапевтическое значение.

Ограничения настоящего исследования связаны с тем, что клиническая оценка состояния больных проводилась в разные периоды, и критерии диагностики РБС в 1994–1996 гг. могли отличаться, что возможно сказалось на недостаточном выявлении стертых форм РБС при пролактиномах. Необходимо также принять во внимание, что контингенты больных в проводимых исследованиях различались. Так, больные с пролактиномами наблюдались перед лечением в основном амбулаторно, тогда как остальные поступали для стационарного обследования и лечения, что косвенно могло быть связано со степенью тяжести состояния. У всех обследованных пациентов была моногормональная (секретирующая только один гормон) аденома гипофиза. Дефицита других тропных гормонов на фоне роста или лечения аденомы у большинства пациентов не было. Выявленный в единичных случаях гипотиреоз (как вторичный, так и первичный) на момент обследования был в состоянии медикаментозной компенсации. В то же время следует отметить, что исследование проводилось на протяжении длительного времени, за этот период изменились и усовершенствовались методы диагностики гипофизарной недостаточности, поэтому нельзя полностью исключить дефицит других гормонов гипофиза и его влияние на психическое состояние пациентов. К ограничениям данной работы следует также отнести отсутствие контрольной группы условно здоровых лиц и то, что динамика состояния обследованных пациентов не прослеживалась.

Заключение

Таким образом, в настоящей работе впервые проведен сопоставительный анализ психических расстройств при гормонально активных опухолях гипофиза. Показано, что при всех типах опухолей психические нарушения невротического, аффективного и органического спектра встречаются со значительной частотой, причем прослеживается взаимосвязь между их характером и типом опухоли. Немаловажным фактом явилось также обнаружение повышенной частоты расстройств биполярного спектра при соматотропиномах и кортикотропиномах, а также тенденция к повышению частоты расстройств шизофренического спектра при соматотропиномах.

Литература

1. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Вагапова Г.Р., Волкова Н.И., Григорьев А.Ю., Гринева Е.Н. и соавт. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / Под ред. Г.А. Мельниченко и И.И. Дедова // Федеральные клинические рекомендации. М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2014.78 с.
2. Белкин А.И. Манфред Блейлер (при участии Р.Гессе). Эндокринологическая психиатрия (Endocrinologische Psychiatrie, M.Bleuler, Miteinem Beitragvon R.Hess, Stuttgart, Thieme, 1954) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1957. Т. 57. Вып. 2. С. 271-282.
3. Блейлер Э. Руководство по психиатрии. Берлин: «Врачъ», 1920. С.298-303.
4. Бобров А.Е., Мельниченко Г.А., Пятницкий Н.Ю., Бондаренко М.Г. Психические расстройства при первичной гиперпролактинемии // Проблемы эндокринологии. 1995. Т. 41. Вып. 2. С. 22-25.
5. ВОЗ. МКБ-10 Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские критерии. СПб.: WHO, 1994.300 с.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Иловайская И.А., Далантаева Н.С., Бармина И.И. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы // Вестник репродуктивного здоровья. 2009. Т. 2. С. 2-8.
7. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // Проблемы эндокринологии. 2013. Т. 6. С. 4-18.
8. Краснов В.Н., Довженко Т.В., Бобров А.Е., Семиглазова М.А., Рыбина Н.А. Распространенность психических расстройств у больных первичной медицинской практики в Москве и методы их выявления // Актуальные вопросы внебольничной психоневрологической помощи детскому и взрослому населению: избранные труды. Материалы научно-практической конференции с международным участием. СПб., 2009. С. 157-158.
9. Кречмер Э. Строение тела и характер. М.: Гос. изд-во медицинской литературы, 1930.
10. Мельниченко Г.А., Бобров А.Е., Кулыгина М.А., Павлова М.Г., Самсонова Л.С. Групповая психотерапия больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом // Проблемы эндокринологии. 2002. Т. 5. С.18-22.
11. Мельниченко Г.А., Павлова М.Г., Бобров А.Е., Романцова Т.И., Белянчикова М.А., Пятницкий Н.Ю., Самсонова Л.С. Клиническое состояние и поведение больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом на фоне терапии селективными агонистами дофамина //Проблемы эндокринологии. 2001. Т. 1. С.11-15.
12. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б. и др. Валидизация российской версии опросника HCL-32 для выявления пациентов с биполярным аффективным расстройством II типа среди больных, наблюдающихся с диагнозом рекур-

рентного депрессивного эпизода // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25. Вып. 1. С. 21-30.

13. Орловская Д.Д. Общая характеристика психических расстройств при эндокринопатиях // Руководство по психиатрии / Под ред. А.В.Снежневского, Том 2. М.: Медицина, 1983. С. 177-181.

14. Осипов В.П. Курс общего учения о душевных болезнях. Берлин: Госиздат, 1923. С. 497-509.

15. Agustsson T.T., Baldvinsdottir T., Jonasson J.G., Olafsdottir E., Steinthorsdottir V., Sigurdsson G. et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: A nationwide population-based study // Eur. J. Endocrinol. 2015. Vol. 173 N 5. P. 655-664.

16. Akiskal H.S., Bourgeois M.L., Angst J., Post R., Moller H., Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders // J Affect Disord. 2000. Vol. 59. Suppl 1. P. 5-30.

17. Angst J., Adolfsson R., Benazzi E, Gamma A., Hantouche E., Meyer T., Skeppar P., Vieta E.S.J. The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients // J Affect Disord. 2005. Vol. 88, N2. P. 217-233.

18. Bancos I., Nannenga M., Bořtwick J., Silber M., Erickson D., Nippoldt T. Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas: a case-control study // Clin. Endocrinol. 2014. Vol. 8(6). P. 863-868.

19. Benazzi F. Challenging DSM-IV criteria for hypomania: diagnosing based on number of no-priority symptoms // Eur. Psychiatry. 2007. Vol. 22(2). P. 99-103.

20. Cimpean A.M., Melnic E., Halinisteanu B., Corlan A., Coculescu M., Rusu S. et al. Geographic-related differences of pituitary adenomas hormone profile: Analysis of two groups coming from southeastern and eastern Europe // Int. J. Endocrinol. 2015. Vol. 6. P. 1-5.

21. Goncalves D.A., Mari Jde J., Bower P., Gask L., Dowrick C., Tofoli L.F. et al. Brazilian multicentre study of common mental disorders in primary care: rates and related social and demographic factors // Cad. Saude Publica. 2014. Vol. 30(3). P. 623-632.

22. Haskett R.F. Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome // Am. J. Psychiatry. 1985. Vol. 142(8). P. 911-916.

23. Hudson J.I., Hudson M.S., Gniffing G.T., Melby J.C., Pope H.G. Phenomenology and Family History of Affective Disorder in Cushing's Disease // Am. J. Psychiatry. 1987. Vol. 144. P. 951-953.

24. Iglesias P., Bernal C., Diez J.J. Curious cases: Acromegaly and schizophrenia: an incidental association? // Schizophr. Bull. 2014. Vol. 40(4). P. 740-743.

25. Johnson M.D., Woodburn C.J., Lee Vance M. Quality of life in patients with a pituitary adenoma // Pituitary. 2003. Vol. 6. P. 81-87.

26. Kellner R., Buckman M., Fava M., Fava G., Mařtrogiacomo I. Prolactin, aggression and hostility: a discussion of recent studies // Psychiatr. Dev. 1984. Vol. 2. P. 131-138.

27. Leistner S.M., Klotsche J., Dimopoulou C., Athanasoulia A.P., Roemmler-Zehrer J., Pieper L. et al. Reduced sleep quality and depression associate with decreased quality of life in patients with pituitary adenomas // *Eur. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 172. P. 733—13.
28. Moro M.F., Lecca M.E., Ghillani M.A., Alacqua M., Carta M.G. Misdiagnosed Hypomanic Symptoms in Patients with Treatment- Resistant Major Depressive Disorder in Italy: Results from the Improve Study // *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Heal.* 2014. Vol. 10. P. 42-47.
29. Pereira A.M., Tiemensma J., Romijn J.A. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome // *Neuroendocrinology.* 2010. Vol. 92, Suppl. 1.P. 65-70.
30. Santos A., Resmini E., Pascual J.C., Crespo I., Webb S.M. Psychiatric Symptoms in Patients with Cushing's Syndrome: Prevalence, Diagnosis and Management// *Drugs.* 2017. Vol. 77. P. 829-842.
31. Schmidt F.M., Steinberg H., Himmerich H. Differenzialdiagnostik der Bipolaren Störung: historische und klinische Implikationen und Perspektiven // *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie.* 2015. Vol. 83(2). P. 74-82.
32. Sheehan D., Janavas J., Harnett-Sheehan K., Sheehan M., Gray C., Lecrubier Y. et al. M.I.N.I. Russian Translation Version 6.0.0 DSM-IV // *Mapi Research Institute.* 2010. P. 32.
33. Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K.H., Amorim P., Janavs J., Weiller E. et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10//*J. Clin. Psychiatry.* 1998. Vol. 59. Suppl. 20. P. 22-33.
34. Sievers C., Dimopoulou C., Pfister H., Lieb R., Steffin B., Roemmler J. et al. Prevalence of mental disorders in acromegaly: a cross-sectional study in 81 acromegalic patients // *Clin Endocrinol.* 2009. Vol. 71(5). P. 691-701.
35. Sobrinho L., Almeida-Costa J. Hyperprolactinaemia as a result of immaturity or regression: the concept of maternal subroutine. A new model of psychoendocrine interactions // *Psychother. Psychosom.* 1992. Vol. 57(3). P. 128-132.
36. Starkman M.N. Neuropsychiatric findings in Cushing syndrome and exogenous glucocorticoid administration // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2013. Vol. 42(3). P. 477-188.
37. Theodoros D., Patel M., Ruzevick J., Lim M., Bettgowda C. Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions // *CNS Oncol.* 2015. Vol. 4(6). P. 411-429.
38. Thomas P. The many forms of bipolar disorder: a modern look at an old illness // *J. Affect. Dis.* 2004. Vol. 79. Suppl. 1. P. 3-8.
39. Tsigkaropoulou E., Peppas M., Zompola C., Rizos E., Xelioti I., Chatziioannou S., Filippopoulou A., Lykouras L. Hypogonadism due to hyperprolactinemia and subsequent first episode of psychosis // *Gend. Med.* 2012. Vol. 9(1). P. 56-60.
40. Weitzner M.A., Kanfer S., Booth-Jones M. Apathy and pituitary disease: it has nothing to do with depression // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2005. Vol. 17(2). P. 159-166.

41. WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology. Crossnational comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders // Bull. World Heal. Organ. 2000. Vol. 78(4). P. 413 426.

Таблица 1.

Ведущие психиатрические диагнозы

Диагностические категории МКБ-10 (коды рубрик)	Типы аденом гипофиза						p(тест Фишера)
	Пролактинома		Соматотропинома		Кортикотропинома		
	п	%	П	%	п	%	
Органические, включая симптоматические психические расстройства (F00-F09)	1	1,5	14	17,1	0	0	0,00
Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (F20-F29)	1	1,5	3	3,7	1	1,5	0,61
Расстройства настроения (F30-39)	15	22,4	42	51,2	39	59,1	0,00
- расстройства биполярного спектра*	1	1,5	38	46,3	30	45,5	0,00
- депрессивный эпизод (F32)	2	3,0	3	3,7	5	7,6	0,42
- рекуррентное депрессивное расстройство (F33)	3	4,5	1	1,2	4	6	0,24
- дистимия (F34.1)	9	13,4	0	0	0	0	0,00
Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F40-F48)	24	35,8	6	7,3	10	15,2	0,00
- тревожно-фобические расстройства**	5	7,5	1	1,2	6	9,1	0,05
- соматоформное расстройство	16	23,9	1	1,2	0	0	0,00
- генерализованное тревожное расстройство (F41.1)	2	3	3	3,7	0	0	0,38
- обсессивно-компульсивное расстройство (F42)	0	0	0	0	4	6,1	0,01
- расстройства адаптации (F43)	1	1,5	1	1,2	0	0	—
Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами (F50-59)	3	4,5	0	0	0	0	0,04
Расстройства личности (F60—69)	6	9	1	1,2	1	1,5	0,03
Всего с психическими расстройствами	50	74,6	66	80,5	51	77,3	0,69

Без психических расстройств	17	25,4	16	19,5	15	22,7	0,69
Всего	67	100,0	82	100,0	66	100,0	

Примечания:

* – в рубрику расстройств биполярного спектра включались состояния, соответствующие диагностическим критериям биполярного аффективного расстройства, других биполярных аффективных расстройств, гипомании, циклотимии;

** – в группу тревожно-фобических были объединены: паническое расстройство, агорафобия, агорафобия с паническим расстройством, социальная фобия, изолированная фобия.

Таблица 2.

Результаты обследования больных с соматотропинами и кортикотропинами при помощи шкалы HCL-32

Тип аденомы гипофиза	Общее количество обследованных больных, п	Количество больных по HCL-32 со значимыми результатами (>14 баллов)		Среднее значение по шкале HCL-32
		П	%	
Соматотропинома	76	44	57,9	14,2±4,6
Адреноркотропинома	45	32	71,1	17,2±5,9
Значимость различий между группами, р			0,185	0,003

Эндокринно-гинекологические особенности женщин с функциональной гипоталамической аменореей

*Бобров А.Е., Чернуха Г.Е., Никитина Т.Е.,
Агамамедова И.Н., Табеева Г.И., Гусев Д.В.*

В последнее десятилетие проблема гипоталамической (функциональной) аменореи (ФГА) приобрела особенно острое звучание [14]. Генез этого нарушения в значительной степени связан с изменением поведения современных женщин. Оно обусловлено психосоциальными сдвигами, изменением стандартов красоты и внешнего облика, трансформацией гендерных стереотипов, широким вовлечением женщин в конкурентную корпоративную среду, а также несбалансированной пропагандой средств достижения «здорового» образа жизни. Решающую роль в этом сыграла коммерциализация спорта, распространение фитнеса, низкокалорийных диет и косметологии.

Вместе с этим, несомненную роль в генезе ФГА играют психические расстройства, распространенность которых в современном обществе весьма значительна [17, 18, 26].

Считается, что от 5 до 10% женщин репродуктивного возраста страдают бесплодием, которое часто сочетается с депрессией, тревогой и расстройствами приема пищи [22]. Отчасти указанные психические нарушения обусловлены эмоциональным стрессом вследствие бесплодия. Однако ряд психических расстройств, таких как депрессия, нервная анорексия и эпилепсия, сами по себе часто являются причиной аменореи. В литературе также имеются указания на наличие патогенетических взаимосвязей между нейропсихиатрическими расстройствами и ведущими причинами овуляторной инфертильности, гипоталамической аменореи и синдромом поликистозных яичников. В последние десятилетия в спектре этих психосоматических расстройств всё чаще рассматривается и специфический синдром, получивший название «женская атлетическая триада» [20].

Вначале, когда этот синдром описывался только у профессиональных спортсменов, к нему относили расстройства приема пищи, аменорею и остеопороз. Однако с течением времени сходные расстройства стали выявляться и в других группах населения – у любителей фитнеса и спортивных танцев, женщин, придерживающихся различного рода диет, актрис, манекенщиц и т.п. Женская атлетическая триада стала рассматриваться более широко как спектр психофизиологических состояний, характеризующихся пониженным потреблением энергии, дисфункцией менструального цикла и снижением плотности костной ткани [20]. При этом факт наличия клинически значимого расстройства приема пищи стал необязательным.

В связи со сказанным следует отметить, что в последнее время произошли существенные изменения в представлениях о расстройствах приема

пищи [11, 12, 15]. В частности, показано, что эти состояния могут переходить друг в друга, нередко они приобретают смешанный или субклинический характер [21, 23]. Целый ряд фактов свидетельствует о наличии связи расстройств приёма пищи с расстройствами личности и биполярным аффективным расстройством [5, 13, 16, 25]. У многих пациентов выделяются личностные и психологические затруднения [9].

Все сказанное свидетельствует о целесообразности комплексной психопатологической и медико-психологической оценки состояния больных с функциональной гипоталамической аменореей и, в особенности, ее вариантов, соответствующих женской атлетической триаде.

Цель исследования: анализ психического состояния пациенток с ФГА, их психологических особенностей, а также изыскание возможных психосоматических взаимосвязей.

Материал и методы

В работу вошли результаты обследования 69 пациенток, находившихся на обследовании и лечении в Центре гинекологии, акушерства и перинатологии им. В.И.Кулакова с диагнозом ФГА. В исследовании приняли участие пациентки в возрасте от 18 до 35 лет. Гинекологический диагноз устанавливался на основании клинических данных (аменорея более 3 мес. на фоне ранее регулярного менструального цикла), результатов гормонального обследования и отсутствия органических нарушений гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ. Критериями исключения из исследования служили маточная форма аменореи, синдром поликистозных яичников и преждевременной недостаточности яичников, гиперпролактинемия, органическая патология гипоталамо-гипофизарной области, аутоиммунные заболевания и тяжелая соматическая патология.

Все пациентки дали добровольное информированное согласие на проведение психиатрического обследования. 63 из них прошли индивидуальное собеседование с психиатром, которое осуществлялось дистанционно по «Скайпу» и включало полуструктурированное клиническое интервью MINI-6 («Международное нейропсихиатрическое интервью»), а также сбор ряда дополнительных данных, касающихся анамнеза и личностных характеристик. Кроме того, больным предлагалось пройти психологическое тестирование с помощью Методики многостороннего исследования личности (ММИЛ) [1], а также Опросника расстройств приема пищи (ОРПП) – EDI-2 [2, 3].

Достоверные результаты по ММИЛ были получены при обследовании 69 больных, соответствующие данные по ОРПП получены от 48 пациенток. Все материалы получены дистанционно.

Результаты

Как свидетельствуют результаты обследования, более чем у 90% больных выявлялись психопатологические состояния (табл. 1). С наибольшей частотой у них имелись расстройства приема пищи, депрессивные состояния, а также расстройства биполярного спектра, генерализованное тревожное расстройство и стрессовые расстройства (продолжительная депрессивная реакция).

Указанные расстройства приема пищи были представлены в основном типичной и атипичной нервной анорексией (23 больных). У 7 пациенток отмечалась атипичная нервная булимия. Особенностью состояния указанных пациенток являлось то, что у них не отмечалось существенного снижения массы тела. Индекс массы тела находился либо на нижней границе нормы, либо незначительно ниже установленного порога. Вместе с тем у большинства пациенток имелась тенденция к употреблению продуктов с пониженной энергетической ценностью, а также с несбалансированным соотношением белков, жиров, углеводов и минеральных веществ.

Обращает на себя внимание также значительная частота депрессивных и дистимических состояний, к которым можно отнести как депрессивные расстройства, дистимию, так и пролонгированные (депрессивные) расстройства адаптации (всего 23 больных). К ним примыкают тревожные расстройства, которые наблюдались у 17 больных.

Нельзя также не обратить внимания на большое количество аномалий личности, которые выявлялись, по крайней мере, у 29 пациенток. Почти в половине случаев (14 пациенток) был установлен диагноз эмоционально неустойчивого расстройства личности. Однако наряду с этим у больных выявлялись и тревожные, и шизоидные, и зависимые личностные расстройства.

При психопатологическом анализе состояния обследованных пациенток обращали на себя внимание присущие подавляющему большинству из них перфекционизм, гиперсоциальные установки и недостаточная полоролевая дифференцированность. В целом же ряде случаев отмечалась отчетливая психологическая маскулинизация.

Результаты психодиагностического обследования больных с помощью теста ММИЛ и последующего факторного анализа полученных данных показали, что поведение больных с ФГА характеризуется наличием четырех основных паттернов: параноидного, соматоформного, депрессивного и гипертимного. Они отражены на диаграмме в виде усредненных профилей ММИЛ по каждой из групп, выделенных на основе факторного анализа (рис. 1).

Распределение пациенток в зависимости от преобладающего паттерна поведения было следующим. В группу со склонностью к параноидному реагированию вошли 11 пациенток, с преобладанием соматоформных реакций – 15, с депрессивным стилем реагирования – 14 и в группу с преобладанием гипертимии – 29 пациенток. Следует подчеркнуть, что приведенные на диаграмме значения профиля ММИЛ по каждой из групп не выходили за границы нормы – 70 Т-баллов, поскольку характеризовали усредненные тренды поведения. Однако у 32 из 69 (46,4%) больных эти значения превышали норму. Еще у 19 (27,5%) пациенток отмечались выраженные тенденции к преуменьшению тяжести психологических проблем за счет усиленной конформности. В группе больных со склонностью к параноидным реакциям патологический профиль ММИЛ отмечался у 9 пациенток

(81,8%), в группе с соматоформными реакциями – у 11 (73,3%), в группе с депрессивными реакциями – у 5 (35,7%), а в группе с гипертимным реагированием – у 7 (24,1%). При этом тенденции к преуменьшению тяжести проблем были наиболее выражены при депрессивном и гипертимном стилях поведения.

Больные с преобладанием параноидного паттерна поведения характеризовались склонностью к сверхценным образованиям (особенно касающимся правильного питания и сохранения здоровья), внешне обвиняющим стилем реагирования, невысокой общительностью и напряженно-гипотимным фоном настроения.

Пациентки из группы с преобладанием соматоформного стиля отличались большим количеством жалоб на соматическое неблагополучие, психовегетативными расстройствами, демонстративностью, а также склонностью к конверсиям и психической диссоциации. Сюда же вошли пациентки с выраженной деперсонализацией, дисморфоманией и сверхценной ипохондрией.

Депрессивный стиль поведения определялся анергией, общим снижением силы побуждений, пониженной самооценкой, относительной социальной изоляцией, а также пессимизмом. Интересно, что у больных этой подгруппы обнаруживался отчетливый пик по 5-й шкале (мужские/ женские интересы). Это свидетельствует об имеющихся у пациенток затруднениях в сфере гендерной идентичности. Отмечалось преобладание «мужских» интересов и способов достижения целей, малая чувствительность к нюансам межличностных отношений, склонность отрицать наличие психологических проблем, а также высокая внутренняя детерминированность поведения.

Четвертый – гипертимный тип поведения характеризовался повышенным настроением, активностью и уверенностью в себе. При этом так же, как и в предыдущей группе больных, имела место тенденция к поведенческой маскулинизации, а также отрицанию психологических проблем.

Дополнительные психологические характеристики выделенных паттернов поведения были получены при анализе данных тех же самых пациенток, прошедших обследование с помощью теста ОРПП.

Как следует из диаграммы (рис. 2), у больных с соматоформным, депрессивным и гипертимным паттернами поведения отмечалось сильное стремление к снижению веса, которое сочеталось с аскетичным образом жизни и выраженной неудовлетворенностью своим телом. Другой психологической чертой этих пациенток являлось переживание собственной психологической несостоятельности и неэффективности. Это было особенно характерно для больных с параноидным и депрессивным стилем поведения, но часто отмечалось и при других вариантах поведения больных с ФГА.

Особенности больных с гипертимным стилем поведения выражались в перфекционизме, склонности к фиксации на interoцептивных ощущениях, а также ощущении недостаточности социального комфорта.

Обсуждение

Как следует из приведенных материалов, у подавляющего большинства пациенток с ФГА имеются психические расстройства, причем более четверти больных склонны отрицать или преуменьшать их выраженность. Почти в половине случаев – это расстройство приема пищи преимущественно в форме нервной анорексии (как типичной, так и атипичной формы). Более чем в 30% случаев имеются аффективные расстройства биполярного или рекуррентного типа. Примерно в таком же проценте случаев (чуть менее 30%) наблюдаются тревожные и связанные со стрессом расстройства. Причем эта категория психопатологических состояний нередко сопутствует расстройствам приема пищи и аффективным расстройствам. Следует подчеркнуть, что сами по себе ФГА необязательно связаны с клинически очерченными формами психических расстройств. Но они могут указывать на наличие ремиссий, предболезненных и субсиндромальных состояний.

Полученные данные также свидетельствуют о важной роли патологии личности при ФГА. В 46,4% случаев личностные аномалии способствуют нарушениям психосоциальной адаптации. Указанные состояния сопряжены с несколькими характерологическими паттернами, которые условно можно обозначить как параноидный, соматоформный, депрессивный и гипертимный. Наиболее очевидны нарушения адаптации у больных параноидного и соматоформного круга. При субдепрессивном и гипертимном вариантах эти нарушения имеют стертый характер. Наиболее характерными чертами личности пациенток с ФГА являются эмоциональная неустойчивость, перфекционизм, склонность отождествляться с социальными нормами, а также недостаточное развитие полоролевых установок. При этом, несмотря на определенное разнообразие форм поведения, важнейшим элементом психологического состояния всех обследованных больных является фрустрация, обусловленная субъективным ощущением недостаточной психологической эффективности. Это ощущение может подталкивать к уменьшению социальных запросов (аскетизму) за счет подавления или искажения спектра индивидуальных потребностей [24]. Из сказанного следует, что немаловажную роль при ФГА играют затруднения в становлении психосоциальной идентичности, в особенности, связанные с формированием полоролевых установок [10]. Смещение этих установок в сферу достижения формальных атрибутов социализации, таких как профессиональная успешность, «здоровый» образ жизни и внешняя привлекательность, создает условия для заострения проблем, порожденных незавершенностью психосексуального развития [6, 7, 19]. А это, с учетом индивидуальных особенностей пациенток и складывающихся психосоциальных условий, предрасполагает к возникновению тех или иных форм психических расстройств [4, 8].

Практическим выводом из проделанной работы является рекомендация направлять всех больных с ФГА на консультацию к врачу-психотерапевту для решения вопроса о целесообразности назначения фармако-

терапии и психотерапии. Обоснованием для такой рекомендации служит высокая частота и разнообразие психических расстройств у этой категории больных.

Ограничения данного исследования связаны прежде всего с методикой сбора материала. Проведение психиатрического собеседования по Интернету не позволяет полностью воссоздать психологическую атмосферу врачебного приема, что может создать условия для диссимуляции. Тем не менее, полученные данные указывают на довольно высокую комплаентность пациенток, что подтверждается значительной частотой выявленных психических расстройств. Длительность интервью, а также его неформальный характер позволяли существенно уменьшить влияние диссимулятивных установок. Кроме того, поддержка при направлении к психиатру со стороны гинекологов также обеспечивала хорошую надежность полученных данных.

Вторым фактором, ограничивающим результаты исследования, явилась недостаточная изученность русскоязычной версии опросника ОРПП. Выполненное ранее исследование [2] с использованием данного опросника является по существу, единственным в нашей стране. Тем не менее, сопоставление полученных результатов с данными клинического обследования, а также результатами тестирования с помощью ММИЛ [1] косвенно подтверждает сделанные выводы, однако, конечно, не исключает необходимости дальнейшей валидации ОРПП.

Наконец, наличие у 27,5% больных выраженных тенденций к преумножению выраженности психологических затруднений говорит о том, что психопатологические проявления у обследованных пациенток могут далеко не исчерпываться описанными выше вариантами. Для их анализа потребуются дополнительное изучение больных с ФГА.

Литература

1. Березин Ф.Б., Мирошников М.П. Русский модифицированный вариант психологического теста ММП и его применение в психиатрической практике // Проблемы психоневрологии. М., 1969. С. 337–342.
2. Гурова О.Ю. Метаболические и психические особенности пациентов с ожирением: Автореф. дисс. ... на соискание ученой степени канд. мед. наук. Москва, 2010.
3. Гурова О.Ю., Бобров А.Е., Романцова Т.И., Роик О.В. Метаболические и психопатологические особенности у больных морбидным ожирением // Ожирение и метаболизм. 2007. № 3. С. 28–33.
4. Ålgars M., Alanko K., Santtila P., Sandnabba N.K. Disordered eating and gender identity disorder: a qualitative study // Eat Disord. 2012. Vol. 20, N 4. P. 300–311.
5. Álvarez Ruiz E.M., Gutiérrez-Rojas L. Comorbidity of bipolar disorder and eating disorders // Rev. Psiquiatr. Salud. Ment. 2015. Vol. 8, N 4. P. 232–341.
6. Beerens V., Vermassen A., Vrieze E., Pieters G. Sexuality in eating disorder patients // Tijdschrift Voor Psychiatrie. 2014. Vol.56, N 4. P. 268–272.

7. Behar A.R. Evolutionary perspective of eating disorders // *Revista medica de Chil.* 2012. Vol. 140. P. 517–523.
8. Behar A.R. Eating disorders not otherwise specified, partial syndromes and subclinical disorders: a warning in primary care // *Rev. Med. Chil.* 2008. Vol. 136, N 12. P. 1589–1598.
9. Behar R., Arancibia M., Heitzer C., Meza N. Body dysmorphic disorder: clinical aspects, nosological dimensions and controversies with anorexia nervosa // *Revista medica de Chil.* 2016. Vol. 144. P. 626–633.
10. Brogna P., Caroppo E. The body as a simulacrum of identity: the subjective experience in the eating disorders // *Ann. Ist. Super Sanita.* 2010. Vol. 46, N 4. P. 427–435.
11. Dell’Osso L., Abelli M., Carpita B., Pini S., Castellini G., Carmassi C., Ricca V. Historical evolution of the concept of anorexia nervosa and relationships with orthorexia nervosa, autism, and obsessivecompulsive spectrum // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2016. Vol. 7. P. 1651–1660.
12. Dingemans A.E., van Furth E.F. EDNOS is an eating disorder of clinical relevance, on a par with anorexia and bulimia nervosa // *Tijdschrift Voor Psychiatrie.* 2015. Vol. 57. P. 258–264.
13. Dominé F., Dadoumont C., Bourguignon J.P. Eating disorders throughout female adolescence // *Endocrine Development.* 2012. Vol. 22. P. 271–286.
14. Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L., Kaplan J.R., Maštorakos G., Misra M., Murad M.H., Santoro N.F., Warren M.P. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102. P. 1413–1439.
15. Haman L., Barker-Ruchti N., Patriksson G., Lindgren E.C. Orthorexia nervosa: An integrative literature review of a lifestyle syndrome // *Int. J. Qual. Stud. Health Well-being.* 2015. Vol. 10. P. 267–299.
16. Hoek H.W., van Elburg A.A. Feeding and eating disorders in the DSM-5 // *Tijdschrift Voor Psychiatrie.* 2014. Vol. 56. P. 187–191.
17. Jacobi F. et al. Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the MentalHealth Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH) [Журнал] // *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 2014. Vol. 23. P. 304–319.
18. Klemetti R., Raitanen J., Sihvo S., Saarni S., Koponen P. Infertility, mental disorders and well-being--a nationwide survey *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010. Vol. 89. P. 677–682.
19. Klump K.L. Puberty as a critical risk period for eating disorders: a review of human and animal studies // *Hormones Behav.* 2013. Vol. 64. P. 399–410.
20. Matzkin E., Curry E.J., Whitlock K. Female Athlete Triad: Past, Present, and Future // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2015. Vol. 23. P. 424–432.
21. Michalska A., Szejko N., Jakubczyk A., Wojnar M. Nonspecific eating disorders – a subjective review // *Psychiatr. Pol.* 2016. Vol. 50. P. 497–507.
22. Schweiger U., Wischmann T., Strowitzki T. Mental disorders and female infertility // *Nervenarzt.* 2012. Vol. 83. P. 1442–1447.

23. Sharan P., Sundar A.S. Eating disorders in women // Indian Psychiatry. 2015. Vol. 57. P. S286–295.

24. Uzunian L.G., Vitale M.S. Social skills: a factor of protection against eating disorders in adolescents // Cien Saude Colet. 2015. Vol. 20. P. 3495–3508.

25. Weiselberg E.C., Gonzalez M., Fisher M. Eating disorders in the twenty first century // Minerva Ginecologica. 2011. Vol. 63. P. 531–545.

26. Wittchen H.U. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 // Eur. Neuropsychopharmacol. 2011. Vol. 21. P. 655–679.

Таблица.

Общая частота психических расстройств (ведущих и коморбидных) у больных ФГА на момент обследования и в анамнезе (n=63)

Психические расстройства	Текущее		В прошлом	
	Абс.	%	Абс.	%
Расстройства биполярного спектра	9	14,3		
Биполярное аффективное расстройство	6	9,5		
Циклотимия	3	4,8		
Депрессивные расстройства	10	15,9	5	7,9
Депрессивный эпизод	8	12,7		
Рекуррентная депрессия	2	3,2		
Дистимия	4	6,3		
Тревожно-фобические расстройства	4	6,3		
Паническое расстройство	3	4,8		
Генерализованное тревожное расстройство	9	14,3	1	1,6
Обсессивно-компульсивное расстройство	1	1,6		
Расстройство адаптации пролонгированное	9	14,3	4	6,3
Соматоформные расстройства	2	3,2		
Расстройства приема пищи	30	47,6	9	14,3
Расстройства сна	1	1,6		
Алкогольная зависимость	-	-	1	1,6
Расстройства личности	29	46,0		
Здоровы	6	9,5		
Психические расстройства диагностированы	57	90,5	20	31,8
Всего клинически обследовано	63			

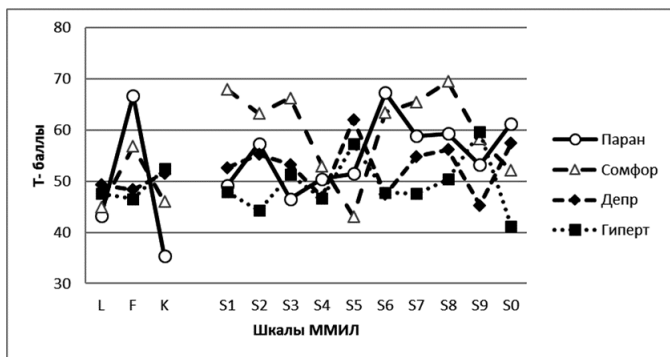


Рис. 1. Основные стили поведения больных с ФГА (по результатам факторного анализа данных ММИЛ)

Примечания: Паран – параноидный; Сомфор – соматофрмный; Депр – депрессивный; Гиперт – гипертимный; L – Шкала лжи; F – Достоверность; K – Конформность; S1 – Соматизация; S2 – Депрессия; S3 – Демонстративность; S4 – Протест/Импульсивность; S5 – Поло-ролевые интересы; S6 – Паранойяльность; S7 – Психастения; S8 – Аутизация; S9 – Гипомания; S10 – Социальная включенность.

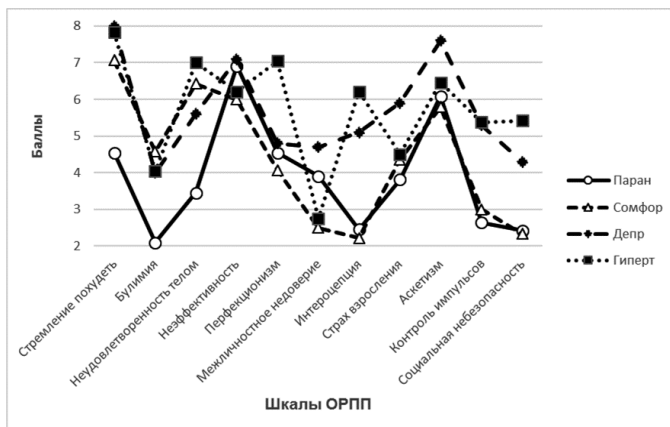


Рис. 2. Результаты тестирования больных ФГА с помощь ОРПП

Примечания: Паран – параноидный; Сомфор – соматофрмный; Депр – депрессивный; Гиперт – гипертимный; 1 – Стремление похудеть; 2 – Булимия; 3 – Неудовлетворенность телом; 4 – Неэффективность; 5 – Перфекционизм; 6 – Межличностное недоверие; 7 – Интерорецепция; 8 – Страх взросления; 9 – Аскетизм; 10 – Контроль импульсов; 11 – Социальная небезопасность.

Диабетическая полиневропатия

Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В., Волченкова Т.В.

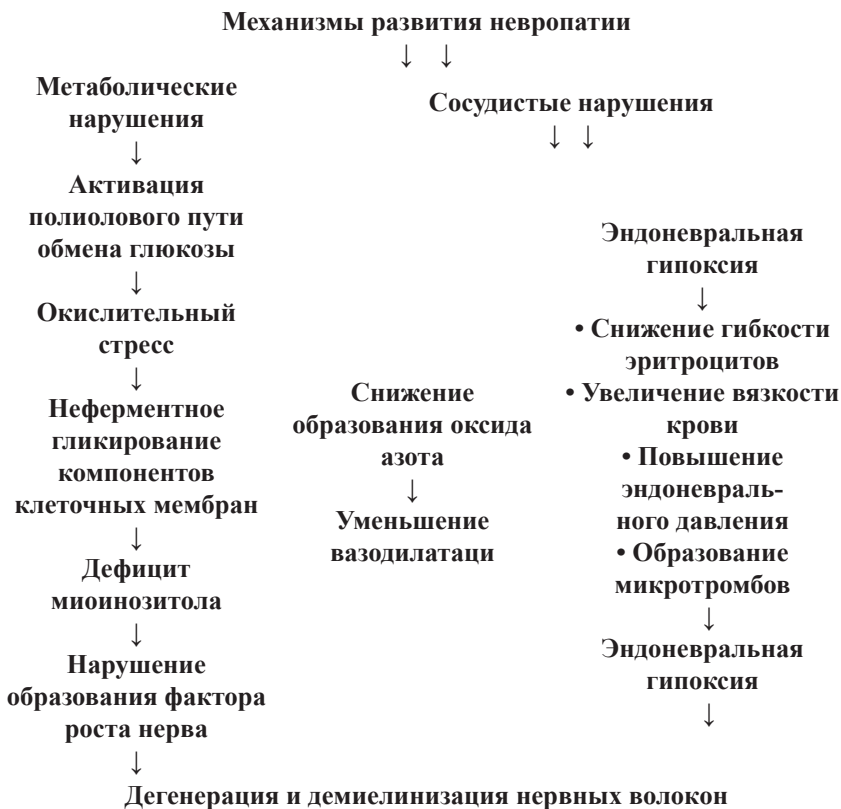
Диабетическая невропатия (ДН) является одним из наиболее частых осложнений сахарного диабета (СД). Признаки невропатии наблюдаются у половины страдающих СД, проведение же электрофизиологических методов исследования позволяет выявить нарушения у 90% пациентов. Клинические проявления невропатии приводят к резкому снижению качества жизни, ограничению работоспособности, социальной дезадаптации больных [1, 2].

Невропатия развивается как при СД1, так и при СД2 типа. Однако если при СД1 изменения развиваются через длительный период гипергликемии, то при 2 типе признаки поражения периферической нервной системы выявляются после короткого периода декомпенсации углеводного обмена или сразу при установке диагноза. Нужно помнить, что диагноз «Диабетическая невропатия» выставляется у больных СД в том случае, когда все другие возможные причины были исключены [3, 4].

Диабетическая невропатия – это гетерогенная группа состояний с разнообразными клиническими проявлениями, зависящими от сегмента периферической нервной системы, вовлеченного в патологический процесс. Раннее выявление ДН необходимо для назначения патогенетической терапии, которая позволяет замедлить неизбежное прогрессирование патологических изменений в нервных волокнах [5, 6].

Гистологически невропатия характеризуется потерей как больших, так и мелких миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон, что сопровождается различной степенью паранодальной и сегментарной демиелинизации, пролиферацией соединительной ткани и утолщением и редупликацией базальной мембраны капилляров нервов и их облитерацией. Механизмы, вызывающие при сахарном диабете невропатию, реализуются через гипергликемию и другие метаболические нарушения, сопровождающие инсулиновую недостаточность, которые приводят к активации полиольного пути метаболизма глюкозы, гликированию белков и снижают внутриклеточный потенциал элиминации продуктов перекисного окисления. В дополнение к гипергликемии и активации полиольного пути в развитии невропатии придают значение оксидативному стрессу, ишемии/ гипоксии, нарушениям со стороны ростовых факторов нервов и иммунологическим нарушениям [7, 8, 9, 10].

Рисунок 1.
Патогенез поражения нервных волокон при ДН [11].



ДН классифицируется как набор синдромов (табл. 1), каждый из которых имеет характерные проявления и течение. Поскольку клинические проявления этих синдромов пересекаются и часто одновременно наблюдаются у одного больного, то это нередко не позволяет однозначно классифицировать проявление невропатии у конкретного больного.

Таблица 1.
Классификация диабетических невропатий [6].

Диабетическая невропатия
<i>А. Диффузная невропатия</i>
<u>Дистальная симметричная полиневропатия</u>
острая болевая сенсорная дистальная симметричная ДПНП

хроническая дистальная симметричная сенсомоторная ДПНП
Автономная полиневропатия
Сердечно-сосудистые
Ортостатическая гипотензия
Тахикардия покоя
Снижение толерантности к физическим нагрузкам
Внезапная коронарная смерть
Желудочно-кишечные
с диабетическим гастропарезом (гастропатии)
с диабетической энтеропатией (диарея)
с гипомоторика толстой кишки (запор)
Мочеполовые
с диабетической цистопатией (неврогенный мочевой пузырь)
с эректильной дисфункцией
с женской сексуальной дисфункции
Судомоторные
с дистальной гипогидрозом/ангидрозом,
«вкусовая» потливость, на определенные продукты
потеря предвестников гипогликемии
нарушение зрачковых функций
<i>Б. Мононевропатия (мультифокальная невропатия) (атипичные формы)</i>
Изолированные черепных или периферических нервов
Множественная моторная (если сливающиеся может напоминать полиневропатию)
<i>С. Радиклопатия или полирадиклопатия (атипичные формы)</i>
Диабетическая амиотрофия
Грудная радикулопатия
Недиабетические невропатии, распространенные при сахарном диабете
Компрессионная
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия
Лекарственные

За рубежом принята модифицированная классификация по Thomas P.K. [12]

Гипергликемические невропатии	
Генерализованные симметричные полиневропатии	Сенсомоторная невропатия Вегетативная невропатия Сенсорная невропатия
Фокальные и мультифокальные невропатии	
Сочетанная с хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией	

Диагностика

Современные подходы к диагностике ДН включают оценку пяти параметров:

1. Выявление субъективных проявлений – онемение, боли, парестезии, слабость, зябкость и др.
2. Неврологическое обследование – объективные признаки повреждения периферических нервов (чувствительные, двигательные, вегетативные).
3. Данные количественного сенсорного тестирования.
4. Вегетативные тесты.

Лабораторные методы исследования должны включать следующие исследования:

- определение глюкозы в плазме натощак;
- исследование уровня гликированного гемоглобина;
- общий анализ крови;
- биохимическое исследование крови, включающее в себя исследование уровня электролитов, показатели функции печени и почек;
- исследование уровня витамина В-12 и фолиевой кислоты;
- исследование уровня гормонов щитовидной железы;
- скорость оседания эритроцитов;
- С-реактивный белок;
- электрофорез белков сыворотки крови;
- АНФ, АНСА;
- ревматоидный фактор;
- паранеопластические антитела;
- генетические исследования;
- анализ мочи с реактивом Эрлиха.

Электрофизиологические исследования (ЭНМГ, регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП)).

Электронейромиография (ЭНМГ) – наиболее доступный и информативный метод исследования. Снижение скорости проведения импульса по нерву нередко регистрируется в период установления диагноза СД, затем, по мере прогрессирования заболевания, наблюдается прогрессирующее ее снижение. В диагностике диабетической амиотрофии большую информативность представляет игольчатая электромиография. При этом в пораженных мышцах выявляются потенциалы фибрилляций, обнаруживается небольшое изменение амплитуд и длительности потенциалов действия.

Выделяют следующие неврофизиологические стадии изменения невромоторного аппарата при ДППП:

1. Появление потенциалов фасцикуляций в состоянии покоя и при изменении тонуса. Снижение амплитуды биоактивности при произвольном сокращении в некоторых мышцах дистальных отделов нижних конечностей.
2. Дистальное снижение амплитуды биоактивности мышц. Изменения распространяются на несколько групп мышц дистальных отделов нижних, затем верхних конечностей.

3. При произвольном сокращении появляется урежение частоты потенциалов в нескольких группах мышц.

4. Значительное снижение амплитуды и урежение частоты колебаний, исчезновение потенциалов действия.

Клиника диабетической невропатии имеет сходство с проявлениями невропатии другой этиологии (алкогольной, токсической, воспалительной), поэтому ее диагноз устанавливают методом исключения. Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику, представлены в таблице №2.

Таблица 2.

Дифференциальная диагностика диабетической невропатии

<i>Нарушения обмена веществ</i>
заболевания щитовидной железы почечные заболевания
<i>Системные заболевания</i>
системный васкулит несистемный васкулит парапротениемии амилоидоз
<i>Инфекционные</i>
ВИЧ гепатит В болезнь Лайма
<i>Воспалительные</i>
хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия
<i>Пищевые (дефицитарные)</i>
V_{12}^* Связанные с постгастропластикой Пиридоксин Тиамин Токоферол
<i>Промышленные агенты, лекарства и металлы</i>
Акриламид Фосфорорганические средства Алкоголь Амиодарон Колхицин Дапсон Винкаалкалоиды Платина Таксол Мышьяк Ртуть
<i>Наследственный</i>
наследственные моторные, сенсорные и вегетативные невропатии

*Дефицит V_{12} чаще связан с мальабсорбцией, а не с дефицитом питательных веществ.

Дистальная симметричная полиневропатия

Симметричная, преимущественно сенсорная (или сенсомоторная) дистальная полиневропатия (ДПНП) – наиболее часто встречающаяся (30% и более) форма неврологических осложнений СД. Выделяют три стадии (табл. 3.) и два клинических варианта ДПНП:

- острая болевая сенсорная ДПНП,
- хроническая сенсомоторная ДПНП

Таблица 3.

Стадии диабетической ДПНП (Dyck P.J.) [13]

N 0 – невропатии нет
N 1 – субклинические нарушения, выявляемые при неврофизиологическом обследовании
N 2a – проявления легкой диабетической полиневропатии; чувствительные, двигательные или вегетативные симптомы; ходьба на пятках не нарушена (нет слабости тыльных сгибателей стопы)
N 2b -тяжелые проявления диабетической полиневропатии; нарушена пяточная ходьба (есть слабость тыльных сгибателей стопы)
N 3- выраженные инвалидизирующие функциональные нарушения

1. Острая болевая сенсорная дистальная симметричная ДПНП

Эта форма проявляется остро возникающим сенсорным дефектом в форме дистальных парестезий, гиперестезий, невропатических болей, а также чувства жжения, прострелов, режущих болей в конечностях с отчетливой вегетативной окраской. Болевые проявления как правило усиливаются в покое, в ночное время и уменьшаются днем при активной деятельности. Незначительные раздражители (легкое прикосновение к коже, одежде, постельному белью) могут существенно усиливать боль, в то время как более грубое воздействие и пальпация не вызывает неприятных ощущений. Возможно изменение кожной температуры, цвета кожных покровов, локальный гипергидроз. Сухожильные рефлексы и глубокие виды чувствительности остаются интактными. Развитие такой формы ДПНП связано с повреждением тонких немиелинизированных С-волокон

2. Хроническая дистальная симметричная сенсомоторная ДПНП

В типичных случаях развивается медленно. Нарушение чувствительности при ней может сочетаться с умеренной слабостью в мышцах дистальных отделов конечностей и признаками вегетативной дисфункции. Больных беспокоят боли, онемение, парестезии, зябкость, локализованные в пальцах стоп, распространяющиеся на всю стопу, нижнюю треть голени, позже – на кисти рук. Наблюдается симметричное нарушение болевой, температурной, тактильной и глубокой чувствительности в зоне «носков» и «перчаток»; в тяжелых случаях поражаются периферические нервы туловища, что проявляется гипестезией кожи груди и живота. Снижаются, а затем угасают ахилловы рефлексы, могут выявляться признаки ишемической

невропатии концевых ветвей большеберцового или малоберцового нервов: атрофия мышц, формирование «отвисающей» или «когтистой» стопы.

Сенсомоторные расстройства при хронической ДПНП нередко сочетаются с трофическими нарушениями, обусловленными развитием автономной невропатии, – сухостью и истончением, растрескиванием кожи, вазомоторными расстройствами, изменением температуры и цвета кожных покровов, наиболее рано проявляющимися в области стоп и наиболее ярко – при формировании диабетической стопы.

У большинства больных проявления хронической ДПНП выражены слабо, ограничиваясь чувством преходящего онемения и парестезиями стоп. Расстройства чувствительности развиваются исподволь, в связи с чем больные не обращают внимания на безболезненные потертости, опрелости, травмы, которые могут стать основой развития трофических язв и диабетической стопы.

В тяжелых случаях парестезии имеют характер жжения, плохо локализуемых, постоянных, интенсивных болей, усиливающихся по ночам. Болевые ощущения иногда носят гиперпатический оттенок и зачастую резистентны к лечению. Происхождение болевого синдрома подобного характера определяется поражением симпатической нервной системы. Нередко сочетание симпаталгий с неврозоподобными, психопатоподобными и депрессивными нарушениями.

Диагностика ДНПН

Выделяют 5 критериев диагностики ДПНП:

1. Наличие сахарного диабета.
2. Длительная, обычно в течение нескольких лет, гипергликемия.
3. Признаки дистальной симметричной, преимущественно сенсорной ПНП, наиболее выраженной в нижних конечностях.
4. Исключены другие, кроме сахарного диабета причины ПНП.
5. Признаки сосудистых осложнений СД (ретинопатия, нефропатия и др.).

Ни один из критериев не является абсолютным, однако наличие 2 из 5 критериев повышает вероятность диагноза ДПНП.

Автономная (висцеральная) невропатия

Диабетическая автономная (висцеральная, вегетативная) невропатия (ДАН), обусловлена поражением центрального и/или периферического отделов вегетативной нервной системы (ВНС), во многом определяет течение заболевания и структуру смертности при СД. Частота ее развития достигает 40%, а при длительности сахарного диабета более 10 лет превышает 65%. Поражение вегетативной нервной системы является предиктором неблагоприятного прогноза, что обуславливает важность наиболее ранней диагностики. Настороженность врачей в отношении автономной невропатии позволяет назначить патогенетическую терапию на ранних сроках заболевания и тем самым предотвратить тяжелые, часто фатальные осложнения.

Вегетативные нарушения, возникающие при ДАН, разделяются на органоспецифические и системные. В пределах этих групп можно выделить разнообразные клинические формы ДАН, которые могут проявляться как изолированно, так и в различных комбинациях (табл. 1).

Проявления автономной невропатии весьма вариабельны и в зависимости от преобладания определенных симптомов поражения различают сердечно-сосудистую, респираторную, урогенитальную, гастроинтестинальную, судомоторную и другие формы.

1. Сердечнососудистые проявления

Сердечно-сосудистая невропатия играет ключевую роль в клинике и прогнозе заболевания как важнейший неблагоприятный фактор. Проведенные исследования показали, что длительность СД влияет на распространенность кардиоваскулярной невропатии. Это утверждение справедливо как для СД1, так и для СД2. При 20-летнем стаже СД1 кардиоваскулярные проявления были выявлены у 30% исследуемых [4,5]. Распространенность при СД2 еще выше – через 15 лет заболевания нарушения присутствует у 60% пациентов [6,7,8]. Кроме того, прогрессирование диабетической нефропатии и хронической болезни почек; при диабете является дополнительным риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Сердечно-сосудистые проявления ДАН включают монотонную тахикардию, ортостатическую гипотензию, безболевого инфаркты миокарда, внезапную смерть. Самыми ранними клиническими симптомами сердечно-сосудистой невропатии являются отсутствие нормальной ночной брадикардии и потеря дыхательной аритмии, что является признаком поражения вагуса. В дальнейшем развивается симпатическая денервация кардиоваскулярных рефлексов, что вызывает плохую переносимость физических нагрузок. Возможно, из-за гиперчувствительности сердца к циркулирующим катехоламинам развивается тахикардития и неожиданная смерть. Она также предрасполагает к безболевого инфаркту миокарда.

Монотонная тахикардия – частый симптом при СД. В происхождении подобных расстройств основное значение имеет невропатия парасимпатических нервов, исходящих из системы блуждающего нерва и оказывающих замедляющее воздействие на сердечный ритм. При этом нарушении обычные физиологические воздействия, такие как перемена положения тела, физическая нагрузка, отдых, сон, практически не влияют на частоту пульса, что приводит к быстрому функциональному истощению сердечной мышцы и развитию вторичных сердечно-сосудистых нарушений. Для лечения монотонной тахикардии используют кардиоселективные бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, препараты калия и магния.

Ортостатическая гипотония проявляется снижением систолического и диастолического артериального давления без соответствующего увеличения показателей частоты сердечных сокращений при переходе из горизонтального в вертикальное положение вследствие симпатической эфферентной денервации гладких мышц стенок артерий внутренних органов и

конечностей. У больных с тяжелой автономной невропатией при вставании недостаточно увеличиваются частота сердечных сокращений и уровень норадреналина в плазме, что вызывает ортостатическую гипотонию.

Клинически явная ортостатическая гипотония появляется довольно поздно. Больные предъявляют жалобы на эпизоды потемнения в глазах, нечеткость зрения, дурноту, общую слабость, возникающие при принятии вертикального положения. В ряде случаев выраженность ортостатических проявлений вынуждает больных неделями находиться в постели, особенно при неадекватной терапии гипотензивными препаратами или другими провоцирующими гипотонию лекарственными средствами (например, трициклические антидепрессанты, препараты фенотиазинового ряда, нитраты).

Смертность достигает у больных с автономной сердечно-сосудистой невропатией 25% в ближайшие 5 лет после ее обнаружения, и она является независимым фактором риска повышенной смертности. Убедительные доказательства были получены в исследовании ACCORD, включавшем в себя более чем 8000 страдающих СД2 [9].

2. Желудочно-кишечные проявления

Желудочно-кишечные расстройства, обусловленные ДАН, проявляются дисфункцией различных отделов ЖКТ – моторики, секреторной деятельности и абсорбции. Необходимо учитывать желудочно-кишечные нарушения при назначении гипогликемической терапии, поскольку они могут сопровождаться непрогнозируемым повышением или снижением гликемии. Этот фактор необходимо учитывать при подборе дозировки лекарственных препаратов.

Нарушение моторики пищевода при детальном обследовании выявляются у 75% больных диабетом, причем при СД1 распространенность выше. Нарушения моторики пищевода проявляются дисфагией, неприятными ощущениями за грудиной и жжением в области сердца. Хотя у ряда больных дисфункция пищевода выявляется только инструментально и никаких симптомов у больного не вызывает

Диабетический гастропарез обнаруживают у 25% больных диабетом. Проявления гастропареза весьма вариабельны и представлены широким спектром симптомов. Задержка опорожнения желудка (гастропарез) вызывает тошноту, рвоту, раннее насыщение, вздутие живота после еды, боли в эпигастрии и анорексию. Однако гастропарез может протекать бессимптомно, часто отсутствует корреляция между выраженностью симптомов и тяжестью гастростаза.

Верификацию гастроинтестинальных симптомов, отражающих поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, проводят с помощью инструментальной оценки пассажа жидкости. При этом следует проводить дифференциальную диагностику с язвой желудка или двенадцатиперстной кишки, а также раком желудка.

В случае гастроинтестинальной автономной невропатии следует избегать диеты с повышенным содержанием пищевых волокон, поскольку они

задерживают опорожнение желудка и приводят к образованию плотных каменистых пищевых масс в желудке (безоар). Рекомендуются частые приемы пищи в небольших объемах. Следует с осторожностью назначать препараты, задерживающие моторику (например, опиоиды, трициклические антидепрессанты, антихолинэргические средства).

При гастропарезе эффективны антагонисты дофамина, метоклопрамид (10-30 мг за 1 час до еды и перед сном) или домперидон (мотилиум) (20-40 мг за 1 час до еды и перед сном), причем у последнего меньше побочных эффектов, и его можно назначать при непереносимости метоклопрамида.

В рефрактерных к лекарственной терапии случаях гастропареза применяют электростимуляцию желудка – имплантируют лапароскопически или лапаротомически электрический стимулятор (фирма Medtronic) в серозную оболочку желудка. Управляют им дистанционно, подбирая такой режим стимуляции, который устраняет симптомы.

В случаях безуспешности консервативного лечения гастропареза применяются хирургические методы – гастростома или еюностома.

Энтеропатия характеризуется усилением моторики кишечника и профузными поносами, чаще ночными. Диабетическая диарея встречается у 20% больных диабетом. Обычно безболезненная, для нее типично возникновение в ночное время, может сочетаться с недержанием кала и следовать после периода запора. Иногда поносы могут продолжаться часами и сутками, сменяясь запорами. Избыточная потеря жидкости при поносах чревата для больного СД развитием декомпенсации диабета вплоть до диабетической комы. Следует провести обстоятельную дифференциальную диагностику других причин диареи: сорбит в составе специализированных продуктов для больных диабетом, метформин, акарбоза, непереносимость лактозы, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, целиакия, коллагенозный колит, амилоидоз, карциноид, глюкагонома, гастринома, ВИПома и продуцирующие простагландин опухоли.

Вследствие недостаточности анального сфинктера или снижения чувствительности прямой кишки может развиваться расстройство физиологического рефлекса копринации с недержанием кала, как правило проявляющееся внезапным опорожнением прямой кишки.

3. Мочеполовые проявления

Распространенность эректильной дисфункции (недостаточная ригидность полового члена для совершения полового акта) у мужчин по данным различных источников, варьирует от 35 до 90% [26]. Ассоциированная с диабетом обычно невропатическая ЭД, но может быть связана и с психогенными, неврогенными, эндокринными, сосудистыми, лекарственными, возрастными факторами или их комбинацией. При этом у пациентов с диабетом ЭД более тяжелая и более устойчивая к лечению.

При эректильной дисфункции у больных диабетом необходимо проводить дифференциальную диагностику прежде всего с гипогонадизмом и гиперпролактинемией. Проксимальная артериальная недостаточность лег-

ко диагностируется инструментально, и она может сопровождаться эректильной дисфункцией. Однако хирургическое ее устранение обычно не восстанавливает эректильную функцию.

К средствам, которые провоцируют эректильную дисфункцию относятся антигипертензивные, антихолинергические, антипсихотические препараты, антидепрессанты, наркотики, барбитураты, алкоголь и амфетамины. В этом случае необходимо сменить препарат, насколько это возможно. Невропатическая импотенция обычно, но не всегда, сопровождается другими проявлениями диабетической невропатии.

Ведущее средство лечения эректильной дисфункции нейрогенной этиологии – пероральный ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа – силденафил цитрат. В результате его действия стимулируется кровоснабжение кавернозных тел полового члена. К этим препаратам относятся сиалис, виагра и др. Больным, у которых фармпрепараты оказываются неэффективны, могут быть имплантированы в кавернозные тела пенильные протезы.

Диабетическая дисфункция мочевого пузыря (диабетическая цистопатия) при диабете является следствием потери висцеросенсорной иннервации мочевого пузыря. Распространенность дисфункции мочевого пузыря при СД1 выше и составляет 43-87%, а при СД2 – 25% [26]. Существует корреляционная связь между продолжительностью заболевания и тяжестью проявлений.

Диабетическая цистопатия проявляется дизурией, никтурией, учащенным мочеиспусканием, неполным опорожнением мочевого пузыря. Реже встречаются урежение мочеиспускания, слабая струя мочи, удлинение времени мочеиспускания, прерыванием струи мочи, недержание мочи. Учитывая, что схожая симптоматика встречается при доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин и гинекологических заболеваниях у женщин, необходимо провести обследования для исключения этих заболеваний. Уродинамическое тестирование является золотым стандартом обследования больных с диабетической цистопатией. При этом измеряется пиковая скорость потока мочи (скорость в норме составляет >20 мл/сек) и объем остаточной мочи (норма <100 мл, а при патологической задержке – > 200 мл).

Диагностическими критериями диабетической цистопатии являются объем остаточной мочи более 500 мл, мочеиспускание с интервалом 6-8 часов и объемом более 600 мл и куполообразная кривая урофлоуметрии с нормальным пиком тока.

Основная цель лечения диабетической цистопатии – устранение повышенного объема остаточной мочи и мер по компенсации пониженных сенсорных ощущений наполнения мочевого пузыря. В результате консервативное лечение заключается в организации мочеиспускания в зависимости от времени, а не от ощущений.

1. Мочеиспускание по времени каждые 4-6 часов.

2. Выполнение трехкратного мочеиспускания – повторение мочеиспускания через 3-5 минут после первого, пока не исчерпается выделение мочи. Это обычно требует мочеиспускания с напряжением мышц живота для повышения внутрибрюшного давления.

3. Если объем остаточной мочи превышает 200-300 мл, несмотря на применение вышеуказанных мер, а пик урофлоуметрической кривой снижен, тогда назначают альфа-адреноблокаторы. Заметим, что лечение этими препаратами не рекомендуется проводить длительно.

4. Если объем остаточной мочи превышает 500 мл, рекомендуется катетеризация 1-3 раза в день. В случае бессимптомной бактериурии профилактическая химиотерапия не проводится, а только в случае симптоматической.

Если вышеперечисленные методы неэффективны, проводится хирургическая урологическая коррекция – рассечение шейки мочевого пузыря, чтобы уменьшить риск развития уродинамической обструкции.

4. Нарушения потоотделения

Нарушения потоотделения при СД могут быть локализованными или генерализованными. Сегментарные расстройства (гипо- или гипергидроз) связаны с поражением симпатических образований спинного мозга. Как правило они локализуются в дистальных отделах конечностей, чаще в областях нарушенной чувствительности и сочетаются с другими вегетативными нарушениями. Автономная судомоторная дисфункция проявляется одновременно бессимптомным ангидрозом конечностей и повышенным потоотделением тела и лица (центральный гипергидроз). Он может быть спровоцирован приемом пищи – пищевая потливость. Судомоторная дисфункция нарушает механизмы терморегуляции тела, что предрасполагает больных к тепловому шоку и гипертермии.

5. Потеря предвестников гипогликемии

Потеря симптомов-предвестников гипогликемии может быть проявлением автономной невропатии, которая затушевывает адренергические симптомы гипогликемии. В результате гипогликемия проявляется неожиданной для больного потерей сознания. Отмечено, что у больных СД по мере увеличения количества перенесенных гипогликемических состояний происходит обеднение клинической картины неврогликопении (феномен нарушения адаптации к гипогликемии), уменьшается выброс адреналина и снижается выброс глюкагона в ответ на гипогликемию. В результате проявления неврогликопении, в том числе гипогликемические комы, развиваются более остро без продромальных астенических и вегетативных расстройств или при их значительном обеднении. Порог развития «вегетативной бури» постепенно повышается, в то время как для нарушения церебральных функций и сохранности сознания остается на прежнем уровне. Строгий и частый самоконтроль гликемии и, возможно, повышение целевых значений гликемии оказывают положительное действие.

Асимметричная проксимальная невропатия

Асимметричная проксимальная невропатия (АПНП) – одно из проявлений ДН, встречающееся у 3-9 % больных сахарным диабетом обычно в возрасте 50-60 лет. Первоначально она обозначалась как «диабетическая амиотрофия», в последующих классификациях «проксимальная амиотрофия» и «проксимальная невропатия». Предрасполагающими факторами являются остеохондроз, деформирующий спондилез, пролабирование межпозвоночных дисков, травмы [15, 16, 17].

АПНП проявляется внезапно возникающими амиотрофиями чаще тазового, реже – плечевого пояса. В типичных случаях вначале возникает острая или подострая боль пояснично-крестцовой локализации, иррадиирующая в ногу, затем присоединяются слабость и атрофии мышц тазового пояса и бедра. Поражение подвздошно-поясничной мышцы и четырехглавой мышцы бедра приводит к слабости сгибания бедра, нестабильности в коленном суставе, редко вовлекаются ягодичные мышцы, аддукторы бедра и перонеальная группа. Рефлекторные расстройства проявляются угнетением или выпадением коленного рефлекса при сохранности или незначительном снижении ахиллова. Сенсорные нарушения проявляются жжением, ощущением «мурашек», болей в области кожи бедра, голени и стопы, не связанными с движениями и чаще появляющимися ночью. Как правило, патологический процесс остается асимметричным. Лечение АПНП длительное, до 1,5-2 лет; степень восстановления нарушенных функций находится в прямой зависимости от компенсации СД.

Мононевропатия

Диабетическая мононевропатия (ДМНП) – поражение отдельных периферических нервов, причинами которой чаще всего являются развитие очага ишемии (реже микрогеморрагии) в стволе нерва или его ущемление в физиологически узких пространствах («капканная» – туннельная МНП).

Периферическая диабетическая невропатия может проявляться поражением отдельных нервных волокон или нескольких их групп, краниальных нервов, зон брахиальных или люмбосакральных сплетений (плексопатия) или нервных корешков (радикулопатия), что возникает неожиданно, остро и обычно самостоятельно проходит. Такие нарушения обычно называют мононевропатией или мультиплексной мононевропатией (син. – фокальная или мультифокальная).

1.Зрительная невропатия

Причиной развития ишемических невропатий зрительного нерва считается окклюзия мелких артериальных ветвей диска зрительного нерва (при передней невропатии) или ствола нерва (при задней невропатии). Природа ретробульбарного неврита при сахарном диабете до сих пор не уточнена.

Хиазмальный синдром развивается при локальном поражении хиазмы ишемического или геморрагического (реже) характера, что вызывает зрительные расстройства у больных сахарным диабетом. Наиболее частое проявление острой ишемической невропатии хиазмы – внезапно развива-

ющийся двусторонний амавроз или амблиопия, сопровождающаяся снижением или отсутствием прямой и содружественной реакций зрачков на свет. Иногда появляется ремитирующий амавроз с периодами частичного или полного восстановления зрения, либо избирательное поражение средних отделов хиазмы с формированием гетеронимной битемпоральной гемианопсии.

Апоплектиформный характер зрительных нарушений (симметричных скотом, гемианопсии) требует проведения дифференциальной диагностики с нарушением мозгового кровообращения в бассейнах средних и задних мозговых артерий. В пользу последнего свидетельствуют сохранность реакций зрачков на свет при освещении слепой части сетчатки щелевой лампой, данные невровизуализации (КТ, МРТ).

2.Краниальная невропатия

Краниальные нервы поражаются очень редко (0,05%), в основном у лиц пожилого возраста с длительным течением диабета. При этом преимущественно вовлекаются зрительный (II), глазодвигательный (III), отводящий (VI), лицевой (VII), тройничный (V) или слуховой нервы (VIII), а также может развиваться множественная краниальная ДМНП.

У больных СД сравнительно часто встречаются глазодвигательные невропатии как в форме мононевропатий, так и множественных краниальных невропатий (чаще). Из всех случаев параличей глазодвигательных мышц 25% обусловлены ДН. У больных диабетом наблюдается преимущественно острое и подострое развитие глазодвигательных расстройств, которое сочетается с болевыми проявлениями в области лица, обусловленными поражением ветвей тройничного нерва.

Своеобразной формой множественной МНП черепных нервов является синдром Толоса-Ханта (болевая офтальмоплегия), к развитию которого у больных СД имеется высокая предрасположенность. В основе лежит асептический перифлебит в области кавернозного синуса с поражением стволов III, IV, V (I ветвь) и VI пар черепных нервов. На стороне поражения появляется интенсивная постоянная боль в области глаза, надбровья и лба, чуть позже или одновременно присоединяются диплопия, сходящееся или расходящееся косоглазие, опущение верхнего века, иногда тотальная (наружная и внутренняя) офтальмоплегия, гипестезия в зоне иннервации I ветви тройничного нерва. Характерен обратимый характер неврологических нарушений и их быстрый регресс при назначении преднизолона в дозе 0,5–0,75 мг/кг/сут.

Синдром Толоса-Ханта необходимо дифференцировать от других неврологических синдромов, включающих множественное поражение аналогичных черепных нервов: синдрома кавернозного синуса, синдрома наружной стенки кавернозного синуса, синдрома верхней глазничной щели.

Синдром кавернозного синуса может быть следствием септического кавернозного синуса, к которому у больных диабетом имеется предрасположенность. Предрасполагают к нему септический процесс в области

придаточных пазух носа, реже уха и мягких тканей лица, поэтому санация гнойно-септических очагов этой локализации является важнейшей задачей профилактики.

Синдром кавернозного синуса характеризуется симптомокомплексом поражения всех черепных нервов, входящих в его структуру – глазодвигательного, отводящего, блокового и первой ветви тройничного нерва в сочетании с признаками локального нарушения венозного оттока от мягких тканей глазницы и лица, венозный дренаж которых осуществляется преимущественно через кавернозный синус. В тяжелых случаях при септическом двустороннем тромбозе присоединяются симптомы внутричерепного венозного застоя. У больных СД имеется повышенный риск развития грубого функционального дефекта в форме повреждения зрительного нерва и слепоты.

Синдром наружной стенки кавернозного синуса (синдром Фуа). Одна из его частных форм – синдром Толоса-Ханта, который описан выше. Из других причин, имеющих значение при СД, следует назвать диапедезные кровоизлияния в области наружной стенки кавернозного синуса, чаще всего развивающиеся во время гипертонических кризов. Синдром Фуа характеризуется поражением всех глазодвигательных нервов, проходящих вдоль наружной стенки кавернозного синуса, кроме отводящего, лежащего в толще венозных ячеек и занимающего в пределах синуса обособленное от всех остальных нервов положение. В неврологическом статусе отмечаются «неполный» наружный офтальмопарез (парез всех глазодвигательных мышц, за исключением наружной прямой с сохранением движения глазного яблока кнаружи), внутренний офтальмопарез или офтальмоплегия. Внешне это выглядит как расходящееся косоглазие на стороне поражения, при этом реакция зрачка на свет снижена или отсутствует, а сам зрачок расширен. Глазодвигательные нарушения сочетаются с симптомами поражения первой ветви тройничного нерва.

Синдром сфеноидальной щели обусловлен поражением первой ветви тройничного нерва, глазодвигательного, блокового и отводящего черепных нервов в области верхней глазничной щели. Наиболее частыми причинами его формирования являются объемные образования, и субклиноидная аневризма внутренней сонной артерии.

В дифференциальной диагностике решающую роль играют клиника, методы нейровизуализации – КТ, МРТ, ангиография внутренней сонной артерии.

Лицевая невралгия – одна из самых частых форм краниальной МНП у больных СД. По своей природе лицевая невралгия при СД представляет собой ишемическую (туннельную) невралгию. Периферический прозопарез развивается остро или подостро, чаще у пожилых больных после перенесенного сосудистого криза, переохлаждения или без видимых причин во время ночного сна. Выраженный отек в области фаллопиева канала сопровождается преходящими болями в заушной области, сопутствующи-

ми вегетативными расстройствами, обусловленными поражением нерва Врисберга (XIII) нерва: слезотечением, гипогевзией на передних 2/3 языка, иногда гиперакузией. Очевидно, болевой поток у больных СД через посредство центральных и периферических механизмов способствует формированию локальных изменений в мышцах, вызывая миофасциальную дисфункцию в области лица и в конечном итоге – формирование контрактуры.

Невропатию слухового нерва (кохлеарная невропатия) не называют среди частых форм диабетической МНП. Очевидно, это связано с невысокой специфичностью жалоб и данных неврологического осмотра у данной категории больных. Субъективные расстройства проявляются разнообразными слуховыми нарушениями в форме подострого или внезапного снижения слуха вплоть до развития глухоты, шума в ухе или ощущение шума в голове постоянного или периодического характера. Симптоматика может быть латерализованной или двусторонней. Аудиометрия выявляет преобладающее снижение как воздушной, так и костной проводимости. Слуховые нарушения могут сопровождаться вестибулярными расстройствами, которые появляются одновременно со снижением слуха. Характерно, что даже при достаточно выраженном снижении слуха больные редко предъявляют активные жалобы. Их больше беспокоит шум в голове или в ухе и явления вестибулопатии. В подавляющем большинстве случаев у больных СД невропатия слухового нерва появляется и прогрессирует параллельно с сосудистой энцефалопатией, имеет с ней общие патогенетические корни.

3.Туннельные мононевропатии периферических нервов

Туннельные мононевропатии (МНП) периферических нервов у больных СД встречаются значительно чаще, чем в популяции. Среди нервов брахиального сплетения медианный нерв поражается в 5,8% случаев диабетической невропатии, локтевой – в 2,1%, а радиальный в 0,6%. Перонеальные нервы вовлекаются довольно часто.

Наиболее характерно формирование синдрома карпального канала с поражением срединного и локтевого нервов, синдрома тарзального канала с ущемлением большеберцового нерва в пяточном канале Рише, метатарзалгия Мортон с ущемлением четвертого подошвенного нерва пальцев в области плюснефалангового сустава.

Радикулопатия (РП) обычно развивается у больных среднего возраста с нетяжелым течением СД, проявляется интенсивными, остро дебютирующими болями, например, в области груди или живота (диабетическая торакоабдоминальная невропатия), что может имитировать острую хирургическую патологию, особенно когда поражаются корешки нижнего отдела грудной клетки. Боль захватывает шейно-грудную зону, проявляясь межреберной невралгией или брахиоплексалгией, пояснично-крестцовую зону с развитием люмбаобдоминального синдрома или ишиалгии. Типичная локализация боли – в передних отделах живота и грудной клетки, но не задних. РП возникает после провокации (охлаждение, физическая нагрузка), вначале напоминает вертеброгенный процесс: связана с движе-

ниями, сопровождается симптомами натяжения нервных стволов, позже постепенно усиливается до степени морфийных, приобретает отчетливый симпатический характер, достаточно длительно сохраняется после прекращения раздражающего воздействия. Отмечается характерная диссоциация: грубая пальпация или активные движения не усиливают болевых ощущений, в то время как нежное прикосновение сопровождается вспышкой жгучих распространенных болей. Парестезии встречаются редко. Локализация боли обычно односторонняя, лишь в редких случаях они могут быть симметричными, не ограничиваясь зоной кожной иннервации какого-либо одного корешка. Иногда можно обнаружить гипотрофию мышц, иннервируемых соответствующим сегментом спинного мозга. В происхождении болей такого характера важную роль играют ишемия спинномозговых корешков, их отек и локальная демиелинизация нервных волокон. За основу топического диагноза ДР принято преобладающее распространение чувствительных и двигательных нарушений в зоне иннервации одного корешка.

Бедренная невропатия проявляется как моторными, так и сенсорными нарушениями на уровне крестцового сплетения, а также бедренного нерва. При этом моторные нарушения преобладают над сенсорными, что отличает диабетическую невропатию от невропатии другой этиологии.

Профилактика и лечение

Основным условием профилактики невропатических осложнений является жесткий стабильный контроль гликемии ($HbA_{1c} < 6,5\%$), что более значимо для больных СД1. Изменение образа жизни уже на стадии ранних нарушений углеводного обмена позволяет отсрочить возникновение и замедлить развитие осложнений диабета. Для предотвращения автономной кардиоваскулярной невропатии необходим многофакторный подход и коррекция другие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В многоцентровых исследованиях было доказано, что у больных СД1 жесткий контроль гликемии приводит к снижению частоты осложнений на 78% [10,11,12] в отличие от больных СД2, где снижение составило всего 5-9%. Это несоответствие объясняется патофизиологическим различием между диабетом типа 1 и типа 2 и подчеркивает тот факт, что при СД2 невропатии развиваются, несмотря на назначение адекватной гипогликемической терапии.[13, 15,16,17,18].

Лечение диабетической невропатии должно быть комплексным и проводится совместными усилиями терапевтов, эндокринологов и неврологов. Достижение постоянной нормогликемии является важнейшим, но не единственным условием эффективного лечения. У больных СД одной из составляющей профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний является антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, клопидогрел). Лечение антиагрегантами можно дополнить сосудорасширяющими средствами (винпоцетин, циннаризин, ницерголин, дузофарм). Необходимой составляющей лечения диабетической невропатии является метаболическая терапия. Препараты, нормализующие обмен

веществ нервной системы, назначают больным СД повторными курсами в среднем дважды в год с целью профилактики, а также в ситуации обострения невропатии. В последние годы назначение препаратов альфа-липоевой кислоты (АЛК) заняло ведущее место в метаболической терапии. Эффективность АЛК объясняется действием на несколько патофизиологических механизмов. В патогенезе невропатии большую роль играет окислительный стресс, гиперпродукция свободных радикалов и других активных форм кислорода, продуктов перекисного окисления липидов, которые приводят к деструкции мембран и гибели нейронов. АЛК относится к мощным природным антиоксидантам. Также она активирует митохондриальный синтез и тем самым восстанавливает нарушенный энергетический обмен. АЛК оказывает выраженное нейропротективное действие, стимулирует рост нервных окончаний, улучшает эндоневральный кровоток, восстанавливает проводимость по нерву, в том числе и в вегетативной нервной системе, способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению гликогена в печени, а также преодолению инсулинорезистентности. Оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие. Эффективность АЛК подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях, таких как ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY, DEKAN, NATHAN I и NATHAN II [21, 22, 23]. Эти контролируемые исследования показали, что применение препаратов АЛК уменьшает как субъективные, так и объективные проявления ДПН, болевой синдром, улучшает чувствительность. Применение внутривенных вливаний 600 мг АЛК в течение 3 недель сопровождается значительным улучшением неврологической симптоматики у больных с болевой формой диабетической полиневропатии [22]. Препарат выпускается в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой и концентрата для приготовления раствора для инфузий. При тяжелых формах полиневропатии препарат вводится 1 раз в сутки в виде внутривенных капельных инфузий 24 мл раствора на 250 мл изотонического раствора хлорида натрия. Длительность приема – 2-4 недели, затем переход на поддерживающую терапию таблетками в дозе 600 мг/сутки в течение 3-6 месяцев. Препарат хорошо переносится, нежелательные явления, связанные с приемом препарата, встречаются крайне редко.

В комплексной терапии диабетической невропатии наряду с перечисленными препаратами используют витамины А, С, Е, обладающие антигипоксантным действием. Нейротропным действием обладают также витамины В₆, В₁₂ [24]. В 2003 г. впервые была доказана способность тиамина через активацию транскетолазы (в 2,5 раза) уменьшать выраженность метаболических нарушений и предотвращать сосудистое поражение сетчатки, вызванных гипергликемией. Бенфотиамин, жирорастворимый дериват тиамина, при экспериментальном СД блокирует 3 основных биохимических пути метаболизма, играющих важную роль в патогенезе ангиопатии, обусловленной гипергликемией (биосинтез гексоамина и образование конеч-

ных продуктов гликозилирования и путь метаболизма диацилглицерола (DAG) – белка РКС) путем активации транскетолазы в сетчатке, а также предотвращает диабетическую ретинопатию. Концентрация тиамин в плазме уменьшается на 76 % у пациентов с СД 1-го типа и на 75 % при СД 2-го типа, что связано с 24-кратным (1-й тип) и 16-кратным (2-й тип) увеличением клиренса тиамин. В исследовании BENDIP отмечена тенденция к улучшению симптомов нейропатии через 6 нед. приема бенфотиамин по 300 мг 2 раза в день [25]. Среди ноотропных препаратов представляет интерес актовегин, обладающий доказанной эффективностью при лечении как центральной, так и периферической форм диабетической нейропатии. Препарат оказывает антигипоксическое действие, антиоксидантное действие, комплексное метаболическое действие. Применение актовегина активизирует процессы репарации и регенерации и ускоряет ревазуляризацию зон ишемии.

Большое значение уделяется нейропатической боли в структуре различных форм диабетической нейропатии. Распространенность болевого синдрома достигает 18-20%. Нейропатическая боль у больных сахарным диабетом характеризуется высокой частотой ее появления и трудностями терапии. Нейропатическая боль возникает при повреждении любых отделов нервной системы, в частности при разрушении нервных стволов вследствие полинейропатии. Одним из главных патофизиологических механизмов невропатической боли является периферическая сенситизация, при которой важную роль играет избыточная экспрессия и активность вольтажзависимых натриевых каналов на мембранах сенсорных периферических нейронов [26]. Подходы к лечению ноцицептивной и невропатической боли различны, поэтому диагностика имеет принципиальное значение. Для нейропатической боли характерно совпадение локализации болевого синдрома с анатомическими зонами иннервации, наличие сенсорных расстройств. Боль имеет жгучий, стреляющий характер, часто имеет характер аллодинии. R.H.Dworkin и соавт. [27] предлагают пошаговую инструкцию для лечения нейропатической боли:

1. Изучите боль и подтвердите ее нейропатический характер. Выявите причины нейропатической боли. Оцените коморбидность, которая может мешать терапии нейропатической боли. Объясните пациенту происхождение боли, пути и перспективы лечения.

2. Начните терапию заболевания, вызывающего нейропатическую боль.

Начните симптоматическую обезболивающую терапию:

- ТЦА (амитриптилин) или СИОЗСиН (дулоксетин);
- блокаторы кальциевых α_2 - δ каналов (габапентин, прегабалин);
- при локальной периферической невропатической боли – лидокаин местно;
- при нейропатической боли высокой интенсивности – опиаты, трамадол, лидокаин системно.

Оцените возможность нелекарственного лечения.

3. Оцените боль.

Если нейропатическая боль уменьшилась на 70% - продолжить терапию.

Если нейропатическая боль уменьшилась менее, чем на 70% - добавить второй препарат первой линии.

Если нейропатическая боль не уменьшилась или снизилась только на 30% - смените препарат первой линии.

При неэффективности препаратов первой линии – переход на препараты второй или третьей линии.

Часто приходится комбинировать препараты. Существует стандартный алгоритм выбора терапии невропатической боли (табл. 4).

Таблица 4.

**Трехступенчатая тактика
лечения диабетической невропатической боли**

Варианты лечения	Моноterapia	Комбинация	Дополнительные меры
Первая линия	- Трициклические антидепрессанты (ТЦА), например, amitриптилин	ТЦА+ ПС	Препараты первой или второй линии
	- Противосудорожные (ПС), например, габапентин или прегабалин		
Вторая линия	- Лидокаиновые аппликации - Альтернативные антидепрессанты, например, дулоксетин Опиоиды (трамадол, морфин)	Опиоиды + ТЦА или ПС	Чрескожная электростимуляция (физиотерапия) Акупунктура
Третья линия (специалисты в области боли)	- Альтернативные методы лечения - Поведенческая терапия - Нейростимуляция		Все вышеописанное + психологические методы

Список литературы:

1. Maffi P, Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data. *Dev Ophthalmol.* 2017;60:1-5. doi: 10.1159/000459641

2. da Rocha Fernandes J, Ogurtsova K, Linnenkamp U, Guariguata L, Seuring T, Zhang P, Cavan D, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;117:48–54.

3. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res.* 2016 Apr 25;5. pii: F1000 Faculty Rev-738. doi: 10.12688/f1000research.7898.1. eCollection 2016

4. Hossain P, Kavar B, El Nahas M: Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med.* 2007;356(3):213–5. 10.1056/NEJMp068177.

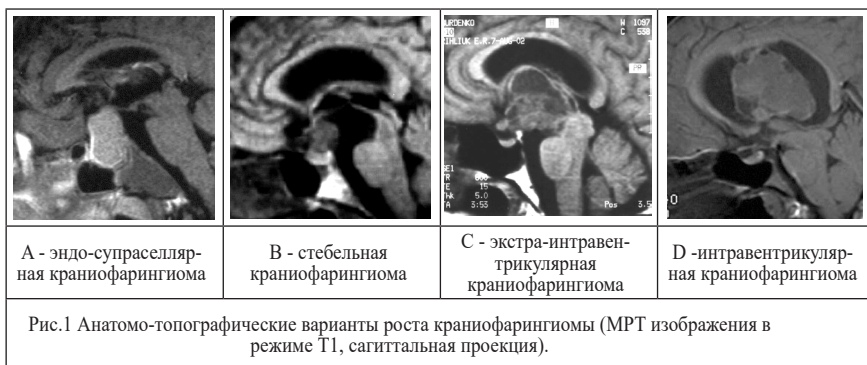
5. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. Диабетическая нейропатия: разнообразие клинических форм (лекция). РМЖ. 2017; 25 (11): 822-830.
6. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия: 2-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2011: 440.
7. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, et al. : Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):521–34. 10.1016/S1474-4422(12)70065-0
8. Строков И.А., Фокина А.С., Строков К.И., Дроконова О.О. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии. *Медицинский совет.* 2014; 5: 38-43.
9. Juſter-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res.* 2016 Apr 25;5. pii: F1000 Faculty Rev-738. doi: 10.12688/f1000research.7898.1
10. Котов А.С., Елисеев Ю.В. Диабетическая полиневропатия и синдром диабетической стопы Эффективная фармакотерапия. 2013. № 48. С. 32-39.
11. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Доскина Е.В., Аблина К.Н. Эффективное лечение диабетической нейропатии комплексным препаратом кокарнит. Эффективная фармакотерапия. 2015; 43: 44-50.
12. Watkins P. J., Thomas P. K. Diabetes mellitus and the nervous system. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1998; 65: 620–633.
13. Dyck P.J.B. Diabetic polyneuropathy. 2nd ed. Philadelphia; W.B. Saunders, 1999: 255–278.
14. ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362 (17):1575-1585
15. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В., Белова Ю.А., Волченкова Т.В., Кхирбек М., Шашук Г.А. Диабетическая асимметричная проксимальная нейропатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117 (1): 59-62.
16. Massie R, Mauermann ML, Staff NP, Amrami KK, Mandrekar JN, Dyck PJ, Klein CJ, Dyck PJ. Diabetic cervical radiculoplexus neuropathy: a distinct syndrome expanding the spectrum of diabetic radiculoplexus neuropathies. *Brain.* 2012;135(10):3074-3088. doi: 10.1093/brain/aws244
17. Greenberg JS, Singh J, Falcon N. Evaluation and rehabilitation of a patient with diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *PMR.* 2009;1(8):774-777. doi: 10.1016/j.pmrj.2009.05.012
18. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 14;(2):CD009122. doi: 10.1002/14651858.CD009122.pub2.
19. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011 Jul 26; 343():d4169.

20. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28(2):103–17.
21. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004;21(2):114-121. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x.
22. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy.* *Diabetes Care.* 1999;22(8):1296-1301. doi:10.2337/diacare.22.8.1296.
23. Ebada MA, Fayed N, Fayed L, et al. Efficacy of Alpha-lipoic Acid in The Management of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Pharm Res.* 2019;18(4):2144-2156. doi:10.22037/ijpr.2019.1100842.
24. Котов С.В., Исакова Е.В., Лиждвой В.Ю., Белова Ю.А., Волченкова Т.В., Бородин А.В., Шведов В.А. Эффективность препарата кокарнит при диабетической нейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 118 (1): 37-42.
25. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116(10):600-605. doi:10.1055/s-2008-1065351.
26. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. — М.: Боргес, 2007: 192.
27. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain.* 2013;154(11):2249-2261. doi:10.1016/j.pain.2013.06.004.

Психические нарушения и расстройства нейроэндокринных функций у пациентов с краниофарингиомой

*Сиднева Ю.Г., Астафьева Л.И., Зайцев О.С., Ураков С.В., Доброхотова Т.А.,
Кадашев Б.А., Калинин П.Л., Кутин М.А., Шкарубо А.Н., Фомичев Д.Н.*

Краниофарингиомы (КФ) – доброкачественные образования головного мозга дизэмбриогенетического генеза развиваются из эмбриональных остатков эпителиальных клеток гипофизарного хода; располагаются субселлярно, в полости турецкого седла (эндо- и эндосупраселлярно) и над турецким седлом (стебельная и вентрикулярная), нередко внедряясь в желудочковую систему; имеют кистозное, компактное или смешанное строение [1,2] (рис.1). КФ вовлекают в патологический процесс основные структуры диэнцефальной области, лимбической системы, III желудочка.



Краниофарингиомы составляют 1,2-3% всех опухолей головного мозга у взрослых и 9% у детей. Клиническая картина КФ включает эндокринные, неврологические, зрительные и психические нарушения. Многообразие и полиморфность проявлений определяется особенностями их анатомо-топографического варианта, размером и направлением роста опухоли; сопутствующими ликвородинамическими расстройствами; возрастом больных; токсическим воздействием при опорожнении кист.

Нарушения психической деятельности являются важным компонентом клинической картины заболевания; их частота колеблется, по данным литературы, от 6 до 100%. Такой разброс показателей, по-видимому, обусловлен тем, что исследования проводились врачами разных специальностей (психиатрами, неврологами, нейрохирургами, реаниматологами, психологами, реабилитологами).

Психические нарушения у взрослых пациентов выявляются в 81-86% и обычно проявляются сочетанием разных синдромов/симптомов: астенический синдром (69%), эмоционально-волевые нарушения (32-67%), интеллектуально-мнестические расстройства (40-59%), изменения личности (48-59%), пароксизмальные состояния (46%), расстройства сна и сновидений (45%), расстройства сознания (20%), психотические нарушения (22%) [3,4,5,6,7,8]. Следует отметить, что до постановки диагноза КФ 8-15% пациентов наблюдались у психиатров и лечились в психиатрических клиниках [6].

Психопатологическая симптоматика обнаруживается в 64% наблюдений с эндосупраселлярной, в 84% – со стебельной, в 100% – с экстра- и интравентрикулярными КФ и имеет преобладающую симптоматику: при эндосупраселлярных КФ наиболее часто встречается пароксизмальная симптоматика (простые парциальные приступы – психосенсорные, висцеро-вегетативные – 33%); при стебельных – эмоциональные нарушения: эйфория, депрессия, мания, лабильность настроения (52%); при экстра-интравентрикулярных – корсаковский синдром (36%), аспонтанность (21%), сложные парциальные приступы (18%); при интравентрикулярных – интеллектуально-мнестические нарушения (83%), сложные парциальные приступы (25%) [5, 6].

Описана четкая зависимость особенностей психических нарушений от локализации поражения, выделены преобладающие синдромы и/или симптомы [5,6,7,9]. Так, эмоциональные расстройства – лабильность настроения, эйфория, депрессия, мания достоверно ($p<0,05$) чаще встречаются при стебельном варианте КФ (52% больных) по сравнению с другой ее локализацией, что, возможно, обусловлено особенностями роста опухоли под базальными лобно-височными отделами головного мозга и/или вовлечением в патологический процесс лимбических структур (по МРТ, ЭЭГ-исследованиям).

Мнестические нарушения достоверно ($p<0,05$) чаще наблюдаются при экстра-интра- (72%) и интравентрикулярных (83%) КФ; корсаковский синдром описан в 15-66% [5,6,10].

Наиболее грубые психические нарушения (20%) – корсаковский синдром, аспонтанность, акинетический мутизм, личностный дефект – отмечены чаще с экстра-интравентрикулярной КФ. Выраженность расстройств психики обусловлена особенностями роста данной опухоли в III желудочек, вовлечением в патологический процесс лимбических и таламо-гипоталамических регулирующих структур головного мозга (МРТ, ЭЭГ-исследования), наличием гипертензионно-гидроцефальной симптоматики [7,10,11,12,13].

Пароксизмальная симптоматика представлена при всех анатомо-топографических вариантах КФ примерно в равных соотношениях, но различается структурой приступов в зависимости от локализации опухоли [6,14]. Так, простые парциальные приступы в виде состояний дереализации («уже виденное»), висцеро-вегетативных достоверно ($p<0,05$) чаще отмечаются

при эндосупраселлярной КФ (33%). Пароксизмы сумеречного расстройства сознания и делириозного помрачения (16%) чаще бывают при вовлечении в патологический процесс структур III желудочка ($p < 0,05$), в большинстве наблюдений – передних его отделов, и вне зависимости от наличия гипертензионно-гидроцефальной симптоматики. Генерализованные припадки (тонико-клонические, атонические) встречаются лишь в 9%, чаще с внутричерепной гипертензией.

Динамика психических нарушений после удаления краниофарингиом

После хирургического удаления КФ (транскраниального, трансфеноидального) психопатологическая симптоматика имеет три варианта динамики: 1) положительную – дооперационные расстройства уменьшаются в степени своей выраженности или регрессируют; 2) отрицательную – нарастает выраженность имевшихся нарушений и/или возникают новые психопатологические симптомы и/или синдромы; 3) психические расстройства остаются на дооперационном уровне.

После удаления эндосупраселлярной краниофарингиомы психопатологическая симптоматика в 38% наблюдений имеет положительную динамику. К моменту выписки значительно регрессируют эмоционально-волевые и мнестические расстройства, астеническая симптоматика, урежаются или исчезают пароксизмальные состояния, восстанавливается цикл сон-бодрствование. Положительная динамика определяется с достоверностью только для пароксизмальной симптоматики ($p < 0,01$).

При остальных же анатомо-топографических вариантах опухоли процентное соотношение эмоционально-волевых и интеллектуально-мнестических расстройств, изменения личности остаются практически на дооперационном уровне, однако, меняется их качественное проявление: возникают и/или нарастают грубые психические нарушения (аспонтанность, корсаковский синдром). Регрессируют многие пароксизмальные расстройства, достоверно при стебельном варианте краниофарингиомы ($p < 0,01$).

Появление и/или нарастание наиболее грубых нарушений – корсаковского синдрома, аспонтанности, акинетического мутизма, галлюциаторно-бредовой симптоматики выявляются после удаления стебельной, экстра-интравентрикулярной и интравентрикулярной КФ, что, возможно, обусловлено вовлечением в патологический процесс гипоталамо-таламических структур, III желудочка в ходе хирургических манипуляций. Достоверность выявлена только при стебельной КФ ($p < 0,05$).

Отрицательная динамика психопатологической симптоматики после удаления КФ может быть обусловлена: доступом к опухоли, объемом оперативного вмешательства, хирургическими осложнениями, расстройствами гемодинамики, гомеостаза и другими факторами.

У 22% выписавшихся пациентов психопатологическая симптоматика отсутствует. Однако 78% больных выписывается с психическими нарушениями: у 23% – сохраняется на дооперационном уровне; у 12% – становится менее выраженной; у 43% – нарастание симптоматики. Грубые психические расстройства имеются у 33% пациентов, в частности корсаковский синдром – у 25% (в 13% наблюдений проявляется на фоне аспонтанности), аспонтанность – у 8%.

Медикаментозная терапия

Специализированное психотропное лечение используется в коррекции психических нарушений при КФ как до операции, так и после удаления опухоли. Врачом-психиатром рекомендуется нейрофармакотерапия в зависимости от имеющихся симптомов/синдромов и степени их выраженности из следующих групп: 1) антидепрессанты (СИОЗС, ИОЗСН и другие); 2) транквилизаторы; 3) нейролептики (атипичные, «малые»); 4) антиконвульсанты; 5) дофаминергические; 6) нейрометаболические препараты.

Схема лечения, доза препаратов и длительность терапии подбирается индивидуально в зависимости от выявленной симптоматики, возраста, переносимости и сопутствующих нарушений.

Расстройства нейроэндокринных функций [15,16,17].

Эмбриогенез и топография опухоли определяет высокую частоту эндокринных и метаболических нарушений как на момент диагностики, так и после хирургического лечения. Поражение передней доли гипофиза при КФ может приводить к развитию различных гипопитуитарных нарушений. Так, на момент диагностики КФ у большинства больных (85%) выявляется вторичный гипогонадизм, у 13-35% – вторичный гипотиреоз, у 21-71% – вторичная надпочечниковая недостаточность, а дефицит гормона роста у 35-100% пациентов. Поражение задней доли гипофиза и/или его ножки приводит к нарушению транспорта антидиуретического гормона, что проявляется симптоматикой несахарного диабета в виде полиурии, полидипсии у 17-29% больных. У 11-52% больных выявляется умеренная гиперпролактинемия (<2000 мЕд/л) – в результате нарушения транспорта дофамина по сдавленной опухоли ножки гипофиза.

Хирургическое лечение КФ часто сопровождается нарастанием или появлением гипопитуитарных нарушений и несахарного диабета. Пациенты в большинстве случаев нуждаются в постоянной терапии препаратами гормонов щитовидной железы, надпочечников, половыми гормонами, а также аналогами десмопрессина.

В силу своего анатомического расположения, помимо гипопитуитаризма КФ часто вызывают развитие серьезных метаболических расстройств с развитием гипоталамического (диэнцефального) ожирения, реже кахексии. Гипоталамическое ожирение выявляется в 30% случаев на момент диагностики КФ, но чаще развивается вследствие её хирургического лечения,

достигая в некоторых сериях 60-85%. Риск развития гипоталамического ожирения после операции по поводу КФ определяется, в первую очередь, степенью вовлечения гипоталамуса в патологический процесс. Диэнцефальная кахексия встречается реже и представлена описанием лишь единичных случаев (рис.2, 3) [18].

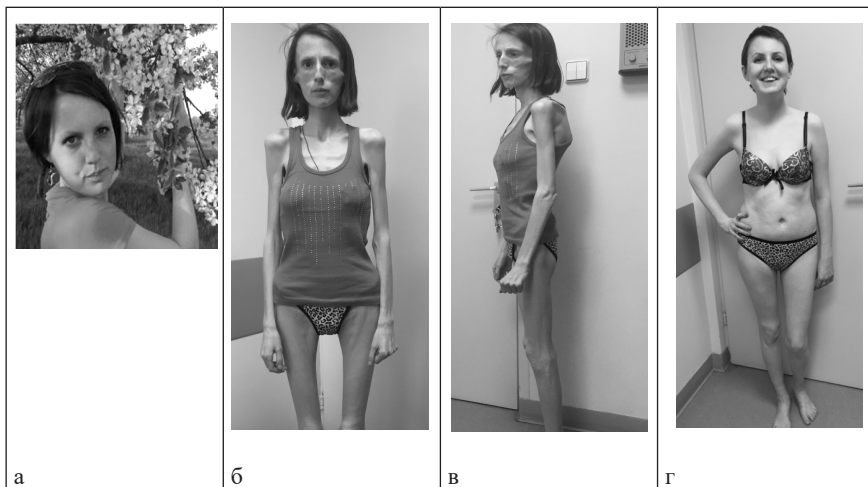


Рис. 2. Внешний вид пациентки П., 24 лет.

а – до начала проявления заболевания (вес 48 кг); б,в – при поступлении в НМИЦ нейрохирургии – практически отсутствует подкожно-жировая клетчатка, вес 28 кг; г – через 6 мес после операции (вес 46 кг).

Наблюдение. Редкий случай развития диэнцефальной кахексии у женщины 24 лет с папиллярной стебельной краниофарингиомой. Заболевание манифестировало стремительным снижением веса и развитием аменореи, что изначально было расценено как симптоматика нервной анорексии. Однако при проведении МРТ выявлена опухоль хиазмально-селлярной области с распространением в третий желудочек - КФ. Метаболические нарушения имели обратимый характер после удаления опухоли, у пациентки отмечена нормализация веса.

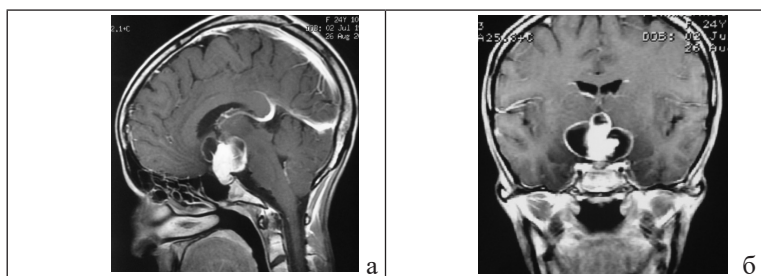


Рис. 3. МРТ с контрастным усилением в сагиттальной (а) и фронтальной (б) проекциях (картина стеблевой краниофарингиомы).

Таким образом, психические нарушения, синдромальная симптоматика и степень ее выраженности определяются анато-топографическим вариантом КФ, распространением и воздействием опухоли на структуры диэнцефальной области, лимбической системы, III желудочка. Также имеет значение наличие эндокринных расстройств (гормональная недостаточность) и гипертензионно-гидроцефальной симптоматики, характерные при определенных вариантах опухоли.

Психические расстройства при эндо-супраселлярных краниофарингиомах в основном представлены астенией, лабильностью настроения, снижением запоминания, простыми парциальными приступами (психо-сенсорными, висцеро-вегетативными) и в большей степени обусловлены гипоталамо-гипофизарной недостаточностью, т.е. выпадением тропных функций гипофиза. При стеблевых краниофарингиомах в патологический процесс вовлекаются медио-базальные лобно-височные отделы головного мозга, таламо-гипоталамическая система, что проявляется эмоциональными расстройствами. Выраженность расстройств психики при экстра-интравентрикулярных краниофарингиомах: корсаковский синдром, аспонтанность, сложные парциальные приступы, возможно объяснить поражением лимбической и таламо-гипоталамической структур головного мозга, III желудочка. Дефицитарную симптоматику при интравентрикулярных краниофарингиомах (интеллектуально-мнестические нарушения, волевые расстройства, личностный дефект) можно связать с угнетением активирующих восходящих влияний таламо-гипоталамических структур, ретикулярной формации на кору головного мозга.

Однако, такое деление весьма условно, так как вычленив из патологического процесса только какую-либо одну структуру головного мозга затруднительно. В осуществлении функциональной деятельности мозга имеют значение как связи между корой и подкорковыми структурами, так и непосредственно между подкорковыми ядрами. Эти связи и взаимные регуляции коры и ствола мозга играют важную роль в физиологии и патологии высшей нервной деятельности. Необходим также учет влияния гомеостаза,

гормональных нарушений и церебральной гемодинамики на функциональное состояние коры, наличие гипертензионно-гидроцефальной симптоматики.

Самыми «яркими» в плане психопатологии оказываются экстра-интра- и интравентрикулярные КФ, где в патологический процесс ввиду особенностей распространения вовлекается больше структур головного мозга, а симптоматика усугубляется еще нейроэндокринными нарушениями и гипертензионно-гидроцефальным синдромом, присущие данным вариантам опухоли.

На современном этапе для определения уровня и типа поражения диэнцефальной области, лимбической системы, III желудочка и варианта роста краниофарингиомы психические нарушения могут быть приняты во внимание только в комплексе с результатами эндокринологического, неврологического и рентгенологического исследований.

С целью дифференциальной диагностики и уточнения генеза психических нарушений, особенно в сочетании с нейроэндокринными расстройствами, необходимо обязательно дополнительно проводить МРТ-исследование, анализ крови на гормоны. В условиях учреждения нейрохирургического профиля психиатрическое обследование необходимо проводить в диагностическом комплексе ввиду высокой частоты, грубой выраженности психопатологической симптоматики при КФ.

Знания о нарушениях психической деятельности, в частности, на модели локального доброкачественного поражения мозга в сочетании с нейроэндокринными нарушениями позволит приблизить психиатров и врачей других специальностей к пониманию генеза психических расстройств, патогенетических процессов, происходящих в головном мозге, ответных адаптивных реакций организма; расширит новые возможности в диагностике психических нарушений и их нейрофармакотерапии, восстановительного лечения и реабилитации; повысит качество жизни пациентов.

Литература

1. Коновалов А.Н., Кадашев Б.А., Коршунов А.Г. Опухоли ЦНС. // Кн. «Болезни нервной системы» под редакцией чл.-кор. РАМН проф. Н.Н.Яхно, проф. Д.Р.Штульмана. –М., Медицина, Т.1, 2003.- с. 658-698.
2. Choux M, Lena G. Craniopharyngioma (Surgery of Third Ventricle. Second Edition //Michael L.J.Apuzzo). –1998.- p.1143-1180.
3. Доброхотова Т.А. Психические расстройства при опухолях головного мозга. // Кн. «Руководство по психиатрии» под редакцией А.С.Тиганова. – М.,1999, Том 2.- с.195-212.
4. Bellhouse J, Holland A, Pickard J. Psychiatric, cognitive and behavioural outcomes following craniopharyngioma and pituitary adenoma surgery. // Br. J. Neurosurgery. – 2003, Aug; 17 (4).-p.319-326.
5. Pascual JM, Prieto R, Castro-Dufourny I, Mongardi L, Rosdolsky M, Strauss S, Carrasco R, Barrios L. Craniopharyngiomas Primarily

Involving the Hypothalamus: A Model of Neurosurgical Lesions to Elucidate the Neurobiological Basis of Psychiatric Disorders. *World Neurosurg.* 2018 Dec;120:e1245-e1278. doi: 10.1016/j.wneu.2018.09.053.

6. Сиднева Ю.Г. Психопатологическая симптоматика у больных с краниофарингиомами. // Автореф. дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. – М., 2006.- 24с.

7. Tanaka Y, Miyazawa Y, Akaoka F, Yamada T. Amnesia following damage to the mammillary bodies. *Neurology.* 1997 Jan;48(1):160-5.

8. Kumar R, Behari S et al. Peduncular hallucinosis: an unusual sequel to surgical intervention in the suprasellar region. // *Br. J. Neurosurg.* – 1999, Oct;13(5).-p.500-503.

9. Braun CM et al. Brain modules of hallucination: an analysis of multiple patients with brain lesions. // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2003, Nov;28(6).-p.432-449.

10. Kupers RC, Fortin A, Åstrup J, Gjedde A, Ptito M. Recovery of anterograde amnesia in a case of craniopharyngioma. *Arch Neurol.* 2004 Dec;61(12):1948-52.

11. Bogen JE. Memory: a neurosurgeon's perspective (Surgery of Third Ventricle. Second Edition // Michael L.J. Apuzzo) – 1998, p.205-210.

12. Tonkonogy JM, Geller JL. Hypothalamic lesions and intermittent explosive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1992 Winter;4(1):45-50.

13. Haller J, Zelena D. The role of the hypothalamus in psychiatric illness. In: Dudás B, ed. *The Human Hypothalamus: Anatomy, Functions and Disorders.* New York, NY: Nova Science Publishers; 2013: 371-418.

14. Spatt J. Deja vu: possible parahippocampal mechanisms. // *J. Neuropsych Clin Neurosci.* – 2002, Feb,14.- p.6-10.

15. Gan Hoong - Wei, Spoudeas H.A., Dattani M.T. Endocrine Deficits in Patients with Human Craniopharyngioma, pp 67-83, in book *Basic Research and Clinical Aspects of Adamantinomatous Craniopharyngioma* 2017.

16. Владимиров В.П., Кадашев Б.А. Гипоталамо-гипофизарные нарушения при краниофарингиомах. // Кн. «Нейроэндокринология» под редакцией профессора Маровой Е.И. - Ярославль, “ДИА-пресс”, 1999.- с.308-330.

17. Амчславский В.Г., Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. и соавт. Водно-электролитные нарушения в клинике послеоперационного периода при опухолях базально-диэнцефальной локализации. // *Ж. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* – М, 2002, №2. - с.39.

18. Астафьева Л.И., Ключкова И.С., Калинин П.Л., Кадашев Б.А., Коновалов А.Н., Фомичев Д.В., Кутин М.А., Шарипов О.И., Сиднева Ю.Г., Яценко Д.А., Дзеранова Л.К. Ожирение и кахексия в качестве первых проявлений папиллярной краниофарингиомы. *Ожирение и метаболизм.* 2018. Т. 15. № 1. С. 43-49.

Раздел 3

Нейроэндокринные дисфункции у больных с психическими расстройствами

Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии клиника, диагностика, факторы риска и коррекция

Горобец Л.Н., Мазо Г.Э.

Введение

Один из основных трендов, который устойчиво прослеживается в разработке рационального применения фармакологических препаратов в психиатрии – минимизация побочных эффектов [2, 8, 9, 10, 18]. Пристальное внимание к этому вопросу связано с высокой представленностью у пациентов с психическими расстройствами соматической патологии, такой как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет второго типа, метаболический синдром, ожирение, онкологические заболевания, сексуальные дисфункции. Современные эпидемиологические исследования дают достоверные результаты о большей представленности этих нарушений у пациентов с психическими нарушениями в сравнении с основной популяцией. Этот факт определяет снижение качества жизни и социального функционирования, а также увеличение экономических затрат как для медицинских учреждений, так и для самих пациентов при проведении лечения [9, 13, 15, 16].

К причинам высокой представленности нейроэндокринных дисфункций (НЭД) у пациентов с психическими нарушениями относятся:

- Неблагоприятный эндокринный профиль у большинства пациентов с психическими нарушениями. Об этом свидетельствуют данные о выявлении эндокринных нарушений, чаще субклинического уровня, уже при манифестации психических расстройств, до начала применения психофармакотерапии (ПФТ).
- Фармакологические препараты, применяемые в психиатрии, реализуют терапевтическую активность посредством влияния на нейромедиаторные системы (серотониновая, дофаминовая, гистаминовая и др.), которые тесно связаны с регуляцией функционирования эндокринной системы
- Длительность применения ПФТ.
- Образ жизни пациентов (недостаточная физическая активность, курение, переедание, особенности питания, чрезмерное употребление соли).

Таким образом, в ряде случаев формирование НЭД в процессе длительной фармакотерапии психических заболеваний можно рассматривать не только как побочный эффект психофармакотерапии, но и как результат ее триггерного воздействия, в результате которого реализуются скрытые тенденции (фактор «почвы» по С.Г. Жислину) [1]. Общеизвестно, что при выборе терапевтической тактики психиатры в большинстве случаев опираются лишь на особенности клиники и течения психических заболеваний. Однако, на наш взгляд, при составлении плана лечения пациента необходимо учитывать и возможность формирования НЭД. Это определяет необходимость проведения мероприятий по выявлению группы риска по развитию НЭД, мониторинг клинических и лабораторных показателей до лечения и в его процессе, а также при регистрации клинически значимых эндокринных и соматических нарушений, нацеленных на минимизацию обоснованных терапевтических подходов.

На основании результатов ряда мультицентровых и собственных исследований [2, 12, 16, 22] были установлены основные факторы, способствующие минимизации развития НЭД [синдрома гиперпролактинемии (СПГ), метаболических нарушений (МН), и дистиреоза] при проведении психофармакотерапии (ПФТ), которые должны учитываться психиатром в повседневной практике. К ним относятся следующие:

1. Информационный фактор. До начала лечения следует объективно информировать больного или его родственников о спектре нежелательных явлений, т.е. побочных эндокринных эффектов, развивающихся при нейролептической терапии вообще и конкретным препаратом в частности, методах их профилактики, диагностики и коррекции. Большое значение имеет обучение больных доступным методам самоконтроля физического состояния (измерение массы тела, объема талии, объема бедер, АД и др.). Необходимо рекомендовать больному сообщать о симптомах, характерных для НЭД, лечащему врачу.

2. Общие факторы риска развития НЭД. В первую очередь это касается выявления при подробном сборе анамнеза наследственности по эндокринным заболеваниям и наличия НЭД при проведении предшествующей ПФТ. Большое значение имеют биологические, генетические, нозологические, социо-демографические и средовые факторы, к которым относятся особенности печеночного метаболизма, диагностическая психиатрическая категория, длительность заболевания, сопутствующие соматические расстройства; возраст (дети, подростки, пожилые люди); гендерные различия; курение; негативизм и др.

3. Фармакогенные факторы. Одними из главных факторов, влияющих на переносимость ПФТ, являются, безусловно, те, которые непосредственно связаны с назначаемыми психотропными препаратами: рецепторная предпочтительность препарата и связанный с ней спектр побочных эндокринных эффектов, фармакокинетика, дозозависимость, длительность терапии, форма препарата (способ введения), полипрагмазия и др.

СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ

Гиперпролактинемия (ГП) – состояние, которое характеризуется повышением уровня пролактина в сыворотке крови. Пролактин – это пептидный гормон, состоящий из 199 аминокислотных остатков, который синтезируется в лактотрофах передней доли гипофиза. Существуют следующие изоформы пролактина: мономерная (23 кДА), димерная (48-56 кДА) и полимерная (150 кДА). Мономерную форму чаще называют микропролактином, а димерную и полимерную – макропролактином. Следует сказать о том, что активной является только мономерная форма и именно ее повышенное содержание определяет развитие клинических проявлений ГП. Биохимическая стимуляция секреции пролактина осуществляется рядом нейромедиаторов и гормонов, а основным ингибитором является дофамин.

Увеличение уровня пролактина может происходить под влиянием физиологических факторов (беременность, половой акт, кормление грудью, стресс, тепловые процедуры, большие физические нагрузки). При этом в норме длительная ГП существует только при беременности и в период кормления грудью.

Синдром гиперпролактинемии (СГП) – патологическое состояние, характеризующееся наличием повышенного содержания пролактина в сыворотке крови и клинической симптоматикой. В настоящее время принята следующая классификация СГП [5, 7].

1. Гипоталамо-гипофизарные заболевания:

- микро- и макроаденомы,
- синдромом «пустого» турецкого седла,
- системными заболеваниями гипоталамо-гипофизарной области (туберкулез и др.).

2. Эндокринные и соматические заболевания:

- гипотиреоз,
- аномалии сосудов головного мозга,
- синдром поликистозных яичников,
- хроническая почечная недостаточность,
- цирроз печени,
- опоясывающий лишай,
- гипогликемия.

3. Медикаментозно - индуцированная ГП:

- антипсихотики,
- антидепрессанты,
- эстрогены,
- противоязвенные препараты (циметидин) и др.

4. Смешанные формы ГП.

В психиатрии наиболее часто встречается медикаментозная гиперпролактинемия (МГП), учет которой имеет важное значение для проведения

рациональной ПФТ. Частота встречаемости СГП при антипсихотической терапии: у женщин репродуктивного возраста в 48-93% случаев, у мужчин от – 42 до 47% случаев. Литературные данные указывают на возможность повышения уровня пролактина и при использовании трициклических антидепрессантов. МГП относится к патологическим состояниям, что, соответственно, требует своевременных мер по ее выявлению и коррекции [2, 26].

Диагностика ГП и рекомендуемые методы исследования

Обязательным условием для регистрации СГП является повышение уровня гормона в сыворотке крови. Референтный интервал (отдельно для женщин и мужчин) может варьировать в зависимости от используемых реактивов, методов определения и предоставляется лабораторией. Уровень повышения пролактина может свидетельствовать о характере ГП. Повышение уровня пролактина в 1,5–3 раза обычно свидетельствует о ГП неопухолевого генеза. Более выраженная ГП (2000–3000 мкЕД/мл) требует исключения микроаденомы или макроаденомы гипофиза. От патологической ГП следует отличать транзиторную умеренную ГП, которая может наблюдаться после венопункции, физических нагрузок, приема большого количества белковой пищи, тепловых процедур. Для исключения транзиторной ГП измерение уровня пролактина проводят не менее 3 раз (с интервалом 7-10 дней).

Клинические проявления синдрома гиперпролактинемии

Патология молочных желез. Как у мужчин, так и у женщин, может наблюдаться несколько вариантов галактореи: интермиттирующая (непостоянная) и постоянная. Как в первом, так и во втором случае, интенсивность выделений может быть различной – от одиночных капель при сильном надавливании на молочные железы, обильных выделений при легкой пальпации желез до спонтанных выделений из молочной железы. Истинная галакторея (т.е. выделение молозива) является единственным патогномичным, но не облигатным симптомом СГП. Даже при значительном увеличении уровня пролактина в сыворотке крови, галакторея может отсутствовать. Истечение жидкости из сосков, напоминающее галакторею, может наблюдаться у женщин, получающих терапию нейролептиками, и в отсутствии СГП – при папилломатозе и раке молочной железы. Поэтому важно исключить указанные заболевания молочных желез. У мужчин может наблюдаться гинекомастия (увеличение и болезненность грудных желез).

Патологические изменения молочных желез в виде нагрубания и болезненности (фиброзно-кистозная мастопатия) может быть обусловлена гипоэстрогемией и прогестерон-дефицитным состоянием. В большинстве случаев указанная патология развивается при длительно существующей ГП.

Нарушения репродуктивной и сексуальной функций.

У женщин нарушения менструального цикла (НМЦ) могут проявляться аменореей (отсутствие менструации 6 мес. и более), опсоменореей (увеличение длительности менструального цикла более 35 дней), олигоменореей (скудные менструации 1 раз в 2-3 мес.), ановуляторными циклами (менстру-

альные циклы без овуляции и образования желтого тела), менометроррагией (обильными менструациями), укорочением лютеиновой фазы и бесплодием. В ряде случаев СГП сопровождается нарушением либидо. У мужчин снижается половое влечение и потенция, развиваются олигозооспермия и бесплодие, отсутствуют эякуляции.

Психоэмоциональные нарушения:

Характерны астения, снижение настроения, депрессия, сужение круга интересов и когнитивные нарушения. Развитие этих симптомов на фоне приема психотропных средств может ухудшить течение основного заболевания.

Другие клинические проявления СГП

У больных могут появляться кожные проявления в виде акне, а также возможно развитие гирсутизма. Следует подчеркнуть, что недостаточность эстрогенов при ГП у женщин является также причиной повышения массы тела (ПМТ) и задержки жидкости (отеки). В долгосрочной перспективе (при длительно существующей ГП) увеличивается риск развития остеопороза, ИБС и бесплодия.

В последние годы обсуждается вопрос возможной связи длительно существующей ГП с формированием аденом гипофиза. Но признано, что в настоящее время недостаточно факторов, подтверждающих или опровергающих эту гипотезу [8].

Заслуживает внимания и то обстоятельство, что при длительно существующей ГП увеличивается риск развития ряда тяжелых соматических расстройств, связанных в первую очередь с гипогонадизмом. Вместе с тем, клиническое значение длительной ГП до настоящего времени до конца не изучено. Это связано с тем, что пролактин принимает участие в различных физиологических процессах, влияя на репродукцию и лактацию; состояние ГГТ-оси; водно-солевой обмен; морфогенез и рост; обмен веществ; поведенческие реакции; иммунорегуляцию; эктодерму и кожу и др. Таким образом, для уточнения патогенетических механизмов развития тяжелых соматических заболеваний и, соответственно, факторов риска их развития при СГП требуются дальнейшие исследования.

Присутствие клинических признаков при повышении уровня пролактина – обязательное условие для регистрации СГП. Вместе с тем, у ряда пациентов лабораторные показатели (повышение уровня пролактина) не сопровождаются клиническими проявлениями. Такое состояние квалифицируется как бессимптомная ГП. К настоящему времени нет единой точки зрения о необходимости проведения коррекционных мероприятий у данной категории больных. Вместе с тем, такие пациенты требуют внимательного наблюдения, т.к. развитие поздних проявлений ГП (остеопороз и др.) не исключается [3, 6, 14, 17, 20, 29, 31].

Факторы, влияющие на риск развития СГП при ПФТ

Риск развития СГП у больных с психическими расстройствами в процессе ПФТ связан с различными факторами, к которым относятся фармакогенный, возрастной, гендерный, нозологический и др.

В последние годы в научной литературе используется термин «нейролептическая гиперпролактинемия» (НГП), однако более корректно говорить о медикаментозной ГП, связанной с приемом антипсихотических препаратов, которая представляет серьезную проблему в связи с высокой распространенностью и отсутствием разработанных методов профилактики [2, 8, 13, 26]. Подавляющее большинство современных антипсихотиков являются антагонистами D₂-рецепторов. В результате их действия в тубероинфудибулярной области происходит снижение уровня гипоталамического дофамина, что является причиной повышения уровня пролактина. При этом необходимо учитывать, что НГП является дозозависимым побочным эффектом.

Современные антипсихотики имеют отличия в аффинитете к дофаминовым рецепторам, что отчасти определяет и их различия в пролактогенной активности. На основании анализа проведенных многочисленных исследований и собственных данных по оценке пролактин-стимулирующего эффекта (частоты встречаемости НГП в сторону убыхания), антипсихотические препараты можно представить следующим образом: амисульприд – сульпирид – рисперидон – галоперидол – оланзапин – клозапин – кветиапин – zipразидон – сертиндол – аripипразол [2].

Очень важное практическое значение для профилактики развития или минимизации НГП имеет решение вопроса о назначении первичной терапии или замене препарата больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с выявленной НГП. Данные о современном подходе к оценке пролактининдуцирующих влияний антипсихотических препаратов представлены в табл. 1.

Табл.1.

Влияние антипсихотиков на уровень пролактина [16]

<p>Антипсихотики, ведущие к повышению уровня пролактина:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Амисульприд</i> ✓ <i>Рисперидон</i> ✓ <i>Традиционные антипсихотики</i> ✓ <i>Золтепин</i>
<p>Антипсихотики не влияющие на увеличение уровня пролактина. или вызывающие транзитное увеличение:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Клозапин</i> ✓ <i>Оланзапин</i> ✓ <i>Кветиапин</i> ✓ <i>Zipразидон</i>
<p>Антипсихотики, редуцирующие уровень пролактина:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Аripипразол</i>

В этом контексте, следует обратить внимание на препарат аripипразол (частичный агонист дофаминовых рецепторов), который обладает способностью снижать уровень пролактина за счет особенностей механизма действия. Кроме того, имеется предположение, что определенным пролактинстабилизирующим действием обладает кветиапин. Наряду с этим необ-

ходимо помнить, что НГП является дозозависимым побочным эффектом. Поэтому при достижении терапевтически эффективной дозировки, сопровождающейся развитием НГП первым шагом для коррекции рекомендовано снижение дозы антипсихотика до минимально эффективной (имеется в виду антипсихотическая эффективность). Длительность терапии также имеет важное значение. К примеру, длительная терапия пролактинстимулирующим антипсихотиком может приводить к постепенной нормализации пролактина (видимо, за счет адаптации D_2 -рецепторов к нейролептику). Однако уровень пролактина в большинстве случаев остается выше нормы. Необходимо помнить и о том, что важен способ применения лекарственных препаратов. При терапии пролонгированными препаратами (внутримышечные инъекции) высокий уровень пролактина может сохраняться даже после 6 месяцев после отмены [2, 23]. Помимо указанных выше факторов, следует указать, что риск развития НГП значительно выше у женщин репродуктивного возраста, а также у детей и подростков. И в том, и в другом случае это связано с особой чувствительностью (особенности состояния ГГГ-оси и ряда других гормонов) к пролактинстимулирующей способности антипсихотических препаратов.

Другие факторы, которые могут определять риски развития СГП при проведении антипсихотической терапии, связаны с изначально существующими эндокринными дисфункциями у пациента, которые могут усугубляться при применении фармакопрепаратов. На основании данных литературы и собственного опыта выделены определенные нарушения, которые необходимо учитывать при выборе антипсихотических препаратов (табл. 2)

Табл. 2.

**Факторы риска развития СГП,
связанные с соматическими нарушениями у пациентов**

1	Пролактинома
2	Пациенты с историей гиперпролактинемии при приеме антипсихотиков
3	Пациенты с диагностированным раком молочной железы
4	Пациентки с мастопатией и циклическими болями в молочной железе
5	Женщины, с нарушением менструального цикла, дисфункциональными маточными кровотечениями, с проблемами с фертильностью и вынашиванием, тяжело протекающим климаксом
6	Пациенты с ожирением
7	Мужчины с гинекомастией, эректильной дисфункцией, снижением полового влечения, уменьшением роста волос
8	Пациенты с гипофункцией щитовидной железы
9	Пациенты со снижением минеральной плотности костной ткани

Таким образом, алгоритм назначения и проведения нейролептической терапии в современных условиях требует учета пролактогенного эффекта каждого антипсихотического препарата, его дозы, способа его применения,

длительности терапии. В то же время следует учитывать и тот факт, что реализация указанного эффекта, специфичного для каждого антипсихотика, зависит и от предрасположенности к развитию НЭД, в частности, от эндокринного статуса пациента. На основании этого, нами были разработаны алгоритмы, включающие необходимый минимум лабораторных и инструментальных исследований, нацеленных на профилактику, раннее выявление и возможные методы коррекции гиперпролактинемии (рис.1).

Рис. 1. Выбор антипсихотика в группе пациентов с высоким риском развития ГП



Пациентам, составляющим группу риска по развитию ГП, при возможности определение уровня пролактина проводить до назначения терапии, но в любом случае предпочтение отдается препаратам с низкой пролактогенной активностью. У женщин детородного возраста при повышении уровня пролактина, сочетающегося с нарушением менструального цикла, обязательно проведение теста на беременность. Вместе с тем, существует обоснованная точка зрения, что фоновые исследования уровня пролактина необходимы у всех пациентов для определения наличия ГП, которое может быть связано с предшествующей ПФТ или наличием патологии гипофиза

и репродуктивной сферы. В первом случае это поможет при выборе препарата и его дозы, а во втором – позволит вовремя выявить и верифицировать патологическую ГП другой этиологии (проведение МРТ и др.). Динамические (после достижения стабильной дозировки) исследования рекомендованы для выявления бессимптомной НГП, решения вопроса о коррекции НГП (снижение дозы, замена препарата, корректирующая терапия), контроля в процессе коррекции и предупреждения долгосрочных осложнений. Кроме того, при отсутствии ГП и наличии клинических проявлений синдрома НГП необходимо исследование уровней эстрадиола, тестостерона, ЛГ, ФСГ; УЗИ органов малого таза; консультация гинеколога, остеолога и кардиолога с целью выявления коморбидной патологии.

Вопрос мониторинга уровня пролактина у пациентов, получающих терапию антипсихотиками, важен с точки зрения раннего выявления. Определение уровня пролактина не входит в обязательные исследования в рутинной клинической практике, поэтому необходимо определить четкие показания для проведения этого анализа. Мы считаем, что необходимость мониторинга зависит от пролактогенной активности антипсихотика, вероятности риска развития ГП, связанной с особенностью эндокринных дисфункций у пациента и представленностью клинических проявлений ГП. Именно с этих позиций, основные диагностические подходы приведены на рис. 2, 3.

Рис. 2. Мониторинг уровня пролактина при приеме АП с высокой пролактогенной активностью



Рис. 3 Мониторинг уровня пролактина при использовании АП с низкой пролактингенной активностью



Необходимо отметить, что появление клинических проявлений ГП на любом этапе лечения можно рассматривать в качестве показателя для контроля уровня пролактина в крови. При устойчивом повышении уровня пролактина дальнейшая тактика ведения пациента зависит от эффективности проводимой терапии. При хорошем терапевтическом ответе возможна коррекция доз, так как гиперпролактинемия – дозозависимый побочный эффект или проведение коррекционной терапии.

Учитывая механизм развития НГП, в последние годы все больше внимания уделяется изучению эффективности и переносимости медикаментозной коррекционной терапии указанного побочного эффекта агонистами дофаминовых рецепторов. Среди них можно выделить препараты трех поколений. К агонистам дофаминовых рецепторов 1 поколения относятся эрголиновые производные спорыньи: бромокриптин, перголид, метерголин, лизурид и др. Из перечисленных лекарственных средств наибольшее распространение в психиатрической практике получил бромокриптин. Препарат является стимулятором центральных и периферических дофаминовых рецепторов короткого действия. К препаратам 2 поколения принадлежит хинаголид (норпролак), относящийся к неэрголиновым стимуляторам дофаминовых D_2 -рецепторов. Однако следует подчеркнуть, что в отечественной фармакологической сети препарат отсутствует. К последним достижениям в области лечения ГП относится препарат 3 поколения агонистов дофамина – каберголин (Достинекс), являющийся производным эрголина с высокоселективным, мощным и пролонгированным пролактинингибирующим действием, обусловленным прямой стимуляцией D_2 -рецепторов лактотропных клеток гипофиза. Наряду с бромокриптином, в последние годы каберголин успешно применяется для коррекции НГП. Необходимо подчеркнуть, что при выборе препарата помимо его основных фармако-

динамических характеристик должны учитываться его переносимость, удобство дозирования и ценовая доступность. По данным зарубежных и отечественных исследований, эффективность терапии бромокриптином и каберголином (Достинексом) в отношении СНГП колеблется в пределах 63-85% [4]. Обращает на себя внимание недостаточное количество сравнительных исследований различных агонистов дофамина, применяемых для коррекции НГП. Кроме того, следует подчеркнуть, что зарубежный опыт терапии указанными препаратами основан на малочисленных выборках больных, что, безусловно, снижает достоверность приводимых данных об их эффективности [13].

Вместе с тем, при назначении агонистов дофамина для коррекции СГП в психиатрической практике необходимо учитывать тот факт, что они могут способствовать снижению эффективности основной терапии и экзacerbации психопатологического процесса, а также имеют свой спектр побочных эффектов. Безусловно, все вышеперечисленные моменты вызывают определенную настороженность у психиатров в плане предлагаемых коррекционных мероприятий в отношении СГП. Постепенная титрация доз и применение малых доз корректоров позволяют избежать обострения психотических симптомов [2, 3].

Необходимо отметить, что вопросы выявления и коррекции ГП в большей степени изучались у пациентов с шизофренией. Но при терапии аффективных нарушений эта проблема не менее актуальна. В первую очередь это определяется тем, что антипсихотики достаточно часто используются у пациентов с аффективными нарушениями для купирования маниакальных состояний, в качестве препаратов для аугментации тимоаналептической терапии при резистентных депрессивных состояниях, а также в качестве нормотимических средств. Кроме того, в литературе имеются указания на пролактинстимулирующую активность антидепрессантов. Но, по нашим наблюдениям, при применении монотерапии антидепрессантами, ГП регистрируется существенно реже. Вместе с тем, пациенты, получающие комбинированное лечение (антидепрессанты в сочетании с антипсихотиками), могут иметь более высокую вероятность формирования ГП. Принципы выявления, мониторинга, коррекции синдрома гиперпролактинемии у пациентов с аффективными расстройствами должны быть те же, что и при шизофрении [8].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ

Метаболический синдром

Общий уровень заболеваемости соматическими расстройствами у лиц, страдающих психическими заболеваниями, значительно выше, чем в популяции в целом [19, 23, 24, 27, 28, 32]. Показатель смертности только от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) более чем в два раза выше у психически больных, чем у психически здоровых лиц.

С учетом повышенного риска ССЗ у больных с психическими расстройствами особенно значимым является выделение факторов, которые способствуют повышению степени этого риска, а именно, метаболическим нарушениям в случае длительно предпринимаемых мер по улучшению здоровья таких пациентов. В данном случае речь идет об эндокринных побочных эффектах антипсихотических препаратов. Таким образом, при назначении адекватной ПФТ с целью улучшения клинического исхода у пациентов необходимо учитывать совокупность вышеперечисленных факторов.

Концепция метаболического синдрома существует по крайней мере 80 лет и до настоящего времени привлекает внимание клиницистов, работающих в различных областях медицины. Термин «метаболический синдром» был выделен в связи с тем, что его клинический фенотип, в первую очередь увеличение окружности талии, помогает выявить лиц, подверженных повышенному риску диабета 2 типа и сердечно-сосудистым заболеваниям. Однако метаболический синдром в качестве медицинского диагноза до сих пор находится в стадии обсуждения. Это объясняется тем, что в кластере метаболических нарушений и кардиоваскулярных факторов риска отсутствует единый доказанный патофизиологический механизм, и лечение синдрома заключается в терапии его отдельных компонентов. Таким образом, метаболический синдром объединяет в себе факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Современные подходы к определению метаболического синдрома представлены в табл. 3.

Табл. 3.

Критерии метаболического синдрома (IDF 2005) 30

Абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см) и любые два из четырех ниже перечисленных признаков:

1. Триглицериды > 155 мг/дл (1,7 ммоль/л) или же проводится гиполипидемическая терапия;
2. Холестерин липопротеидов высокой плотности < 39/50 мг/дл (1,03/1,29 ммоль/л) для мужчин/женщин*, соответственно;
3. АДс > 130 и/или АДд > 85 мм рт.ст.
4. Уровень глюкозы в плазме > 101 мг/дл (5,6 ммоль/л)

Ожирение – обязательный компонент метаболического синдрома. Довольно часто ПМТ при проведении терапии у психически больных, так же как и наличие избыточной массы тела или ожирения до назначения лечения, игнорируется практическими врачами в связи со значительной распространенностью этой патологии в общей популяции. Кроме того, по сравнению с другими побочными эффектами психотропных препаратов, увеличение массы тела долгое время считалось менее значимым и «неспецифическим» [2, 8, 11].

Для практического врача очень важно определить наличие и вид ожирения, а также оценить, является ли ПМТ побочным эффектом именно проводимой терапии.

1. Определение вида ожирения. Определение наличия абдоминального ожирения, а не общего или глутеофеморального, очень важно в связи с тем, что именно оно представляет большой риск в отношении общего состояния здоровья пациентов, что сопряжено с распределением жировой ткани в полости живота и вокруг внутренних органов по сравнению с отложением жира в подкожно-жировой клетчатке, характерным для общего или глутеофеморального видов ожирения. Такое разделение типов ожирения имеет большое значение, особенно при установлении диагноза метаболического синдрома. Определение наличия абдоминального ожирения проводится по двум показателям: объем талии (≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин) или СТБ – соотношение талии/бедер (мужчины $>1,0$; женщины $>0,8$). И, хотя, современное определение метаболического синдрома включает только показатель «объем талии», на наш взгляд, СТБ можно расценивать как более информативный показатель.

2. Для сравнительной оценки массы тела и определения степени ожирения в настоящее время используется такой показатель, как индекс массы тела (ИМТ). Формула расчета ИМТ достаточно проста и позволяет применять его в повседневной клинической практике. При этом масса тела в килограммах делится на рост в метрах в квадрате. По данным ВОЗ, избыточной масса тела считается при $ИМТ \geq 25$ $кг/м^2$, а при $ИМТ \geq 30$ $кг/м^2$ диагностируется ожирение.

3. Фармакогенное увеличение массы тела. Под ним принято понимать побочный эффект препарата в виде повышения массы тела $> 5-7\%$ в период его применения. Помимо исследования антропометрических показателей у психически больных при назначении и проведении терапии врач должен учитывать факторы риска, которые в ряде случаев являются причиной развития указанных побочных эффектов антипсихотиков.

К **основным факторам риска** ПМТ при антипсихотической терапии относят следующие:

I. Биологические и генетические:

- особенности метаболических процессов (в частности, печеночного метаболизма);
- предрасположенность к диабету (наличие диабета у родственников и др.);

- нейрогормональные и нейропептидные изменения (гиперпролактинемия, гиперкортизолемиа, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и др.).

II. Клинико-демографические:

- женский пол;
- молодой возраст;
- низкий вес до начала терапии;
- инертность, негативные симптомы;
- снижение физической активности;
- повышение аппетита.

III. Социальные и поведенческие:

- изменение социального и экономического статуса;
- изменение поведения;
- малая возможность к обучению;
- бытовой стресс;
- питание с преобладанием жирной пищи.

Современные препараты, используемые в психиатрии, отличаются по степени риска ПМТ. В табл. 4 приведены обобщенные данные основных психотропных средств по их влиянию на массу тела.

Табл. 4.

Влияние на массу тела психотропных препаратов [Zimmermann U. et al., 2003]

Влияние на массу тела	Антидепрессанты	нормотимики	антипсихотики	Другие препараты
Существенное увеличение массы тела	Амитриптилин, имипрамин, климипрамин, нортриптилин, мапротилин.	Соли лития, вальпроат	Клозапин, оланзапин, кветиапин, хлорпромазин, тиоридазин, перфеназин, трифлуоперазин	
Умеренное увеличение массы тела	Пароксетин, миртазапин, дезипрамин.	карбамазепин	Рisperидон, хлорпериксол, сульпирид	
Незначительное увеличение массы тела	фнелзин		Амисульпирид, галоперидол, флуфеназин, флупериксол	
Не влияет на массу тела	Флуоксетин, флувоксамин, сертралин, циталопрам, нефазодон, бупропион, венлафаксин, тianeптин, моклобкмид	Ламотриджин, габапентин	зипразидон	бензодиазепины

Снижение массы тела	СИОЗС снижают массу тела на первых этапах терапии	топирамат		
Нет убедительных данных	ребоксетин		арипипразол	

Приведенные данные получены на основе репрезентативных с позиции доказательной медицины исследований, в которых анализировалось применение каждого препарата в качестве монотерапии. При этом необходимо учитывать, что комбинированное лечение, предусматривающее использование препаратов из разных химических групп, существенно увеличивает риски ПМТ. Кроме того, фармакокинетические показатели могут изменяться с учетом патологии, в рамках которой используется каждый конкретный препарат. Так, пациенты с аффективными нарушениями более чувствительны к развитию побочных эффектов при применении антипсихотиков, и в этой группе риск ПМТ больше. С этой позиции интерес представляет препарат флуоксетин. При его использовании при депрессивном расстройстве, не регистрируется влияние на массу тела. Но имеются убедительные данные об успешном его применении у пациентов с нарушениями пищевого поведения, при этом регистрируется снижение аппетита и уменьшение массы тела.

Данные о потенциальном влиянии препарата на массу тела должны анализироваться при выборе антипсихотика с учетом рисков, которые связаны с каждым конкретным пациентом (пол, возраст, сопутствующая соматическая патология и т.д.).

Кроме того, с целью профилактики развития фармакогенного ожирения назначение рisperидона больным с нормальным весом или его дефицитом, а также длительно болеющим с наличием предшествующей нейролептической терапии не является оправданным, так как в этих случаях резко возрастает риск развития ожирения. Другими словами, риск развития метаболических нарушений при терапии рisperидоном минимален у первичных больных с длительностью заболевания менее 5 лет. Оланзапин и клозапин, наоборот, показаны больным с наличием предшествующей психофармакотерапии в связи с тем, что у указанных пациентов наблюдается значительно менее выраженная фармакогенная прибавка массы тела. Для пациентов, имеющих факторы риска развития метаболических нарушений (ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и др.), препаратами выбора являются кветиапин, амисульприд, сертиндол и аripипразол, при терапии которыми по сравнению с рisperидоном, оланзапином и клозапином в этих случаях фармакогенное увеличение массы тела развивается значительно реже [10].

Нарушения регуляции глюкозы и показателей липидного обмена – параметры, учитываемые при констатации метаболического синдрома. Прямое влияние на эти показатели современных психотропных средств

остаётся спорным, и большинство авторов высказывают предположение, что регистрируемые изменения в большей степени связаны с развитием фармакогенного ожирения.

Особую важность для практического врача представляет анализ риска развития диабета в процессе ПФТ. Интерес представляют и данные о случаях впервые выявленного диабета при использовании различных антипсихотиков второго поколения (АВП) (табл. 5) [9].

Табл. 5.

Случаи впервые выявленного диабета, кетоацидоза, летальных исходов от гипергликемии

	Впервые выявленный диабет	Кетоацидоз	Летальный исход
Clozapine	242	80	25
Olanzapine	225	100	23
Risperidone	131	36	5
Quetiapine	33	23	9
Ziprasidone	1	1	0

Из приведенных данных видно, что более часто сахарный диабет был выявлен на фоне приема клозапина. При этом необходимо учитывать, что этот препарат намного раньше введен в клиническую практику, чем остальные представители АВП. Из данных табл. 5 видно, что наиболее безопасным в этом плане является ziprasidon.

Вопросы диагностики, профилактики и терапии отдельных проявлений МС (ожирение и ИНСД, дислипидемия)

С целью ранней диагностики и профилактики развития МС рекомендуется проводить тщательный скрининг предрасположенных больных (см. факторы риска) и мониторинг отдельных проявлений МС до назначения и в процессе проведения нейролептической терапии (табл. 6). И хотя представленный протокол разработан специально для пациентов, получающих АВП, высокий риск развития МС у пациентов с психическими заболеваниями определяет целесообразность его использования при проведении любой ПФТ.

Табл. 6.

Протокол мониторинга для пациентов, получающих атипичные нейролептики [World Federation for Mental Health, 2005]

	Исходное	4 недели	8 недель	12 недель	ежеквартально	ежегодно	Каждые 5 лет
Анамнез/ наследственность	X					X	
Вес (ИМТ)	X	X	X	X	X		
Окружность талии	X					X	

Артериальное давление	X			X		X	
Уровень глюкозы натощак	X			X		X	
Липидный спектр	X			X			X

Врач-психиатр должен следить за выявлением указанных расстройств путем регулярного обследования соматического состояния больного, подробного опроса больных и их родственников о соматических симптомах в анамнезе и в процессе текущей ПФТ, проведения психообразовательных программ, сотрудничества с терапевтами и эндокринологами, а также адекватного (с учетом эндокринотропного спектра) назначения антипсихотического препарата.

В настоящее время основными подходами к коррекции нейролептического ожирения являются следующие:

- Соблюдение диеты (снизить калорийность пищи до 800-1500 ккал/день):

- ✓ максимальное ограничение высококалорийных продуктов (богатых жирами и сахаром);

- ✓ умеренное потребление продуктов из белков и углеводов (крахмал);

- ✓ свободное потребление низкокалорийных продуктов.

- Физические нагрузки (ходьба, плавание и др.).

- Психологическая поддержка со стороны членов семьи.

- Применение фармакологических средств (по рекомендации врача).

Противопоказаниями для снижения массы тела являются:

- острые психозы;

- тяжелые соматические заболевания и состояния, при которых сокращение калорийности питания может ухудшить состояние;

- беременность и кормление грудью.

Как указывалось выше, следует помнить о возможном развитии различных вариантов гипергликемии у больных шизофренией при проведении ПФТ. Основными клиническими проявлениями сахарного диабета являются полиурия, полифагия и полидипсия. При выявленном ИНСД тактика ведения больного должна включать:

- исследование содержания глюкозы в крови;

- исследование содержания глюкозы в моче;

- консультация окулиста;

- консультация невропатолога;

- медикаментозная терапия

Медикаментозное лечение ИНСД должно осуществляться только после консультации эндокринолога.

Следует помнить о том, что у больных шизофренией метаболические нарушения включают и ряд гормональных дисфункций, к которым относятся гипотиреоз (снижение уровней T_4 св.), гиперкортицизм (повышение

уровней кортизола) и ГП, а также могут наблюдаться отеки. В связи с этим рекомендовано исследование уровней указанных гормонов и определение объема суточной мочи.

ДИСТИРЕОЗ

Под термином дистиреоз, предложенным в 1973 г. А.И.Белкиным, следует понимать мозаичность представленности в клинической картине симптомов как гипертиреоза, так и гипотиреоза. Установлено, что уровень нарушений обмена гормонов щитовидной железы или дистиреоза у психически больных выше, чем в общей популяции, где он встречается с частотой до 6%. Кроме того, частота встречаемости дистиреоза у больных шизофренией с наследственной отягощенностью по заболеваниям щитовидной железы значительно выше, чем у пациентов без таковой патологии. Преобладание одной или более тиреоидных дисфункций у психически больных ранжируется от 6 до 49% [2, 25].

Клинические признаки и симптомы дистиреоза

К клиническим проявлениям гипертиреоза относятся повышенная раздражительность, нервозность, потливость, плохая переносимость повышенной температуры окружающей среды, сердцебиение, повышенный аппетит и, несмотря на это, похудание, диарея и боли в области сердца колющего или сжимающего характера. Клиническими симптомами гипотиреоза являются повышенная утомляемость, слабость, брадикардия, снижение памяти, сонливость, боли в мышцах, зябкость, запоры, кровоточивость десен, снижение аппетита и разрушение зубной эмали. Характерна сухость кожи с гиперкератозом в области локтевых и коленных суставов, ломкость волос. Пальпация щитовидной железы в ряде случаев обнаруживает ее увеличение до 1-2 степени при сохранении подвижности и эластичности.

Лабораторные исследования

Для установления диагноза дистиреоза помимо наличия вышеперечисленных клинических симптомов необходимо исследование уровней гормонов тиреоидной оси (тиреотропного гормона – ТТГ и свободного тироксина – T_4 св.). Особого внимания требует назначение нейрорепитивной терапии у психически больных с верифицированными диагнозами гипер- и гипотиреоза в связи с возможностью развития у них соматических осложнений в виде сердечной аритмии, злокачественного нейрорепитивного синдрома и тяжелых дистонических реакций.

На основании полученных нами данных, считаем целесообразным рекомендовать исследование гормонального профиля тиреоидной оси (ТТГ и T_4 св.) больным в процессе купирующей терапии клозапином, оланзапином, кветиапином и галоперидолом и антидепрессантами по меньшей мере, в течение 2-3 месяцев по ее окончании. Такой клинико-диагностический подход позволит провести дифференциальную диагностику между

функциональными (преходящими) изменениями состояния тиреоидной оси, скрытым гипотиреозом и постпсихотическими депрессиями и выбрать соответствующую терапевтическую тактику. В тех случаях, когда уровень T_4 св. в сыворотке крови остается пониженным в течение 2-3 месяцев по окончании купирующей терапии, рекомендовано назначение расширенного (включающего УЗИ и консультацию эндокринолога) обследования больного и в случае необходимости – назначение заместительной гормональной терапии. При отсутствии изменений уровня тиреоидных гормонов и таких клинических проявлений, как заторможенность, быстрая утомляемость и др., оправдано присоединение к терапии антидепрессантов.

Организационные вопросы выявления НЭД у пациентов с психическими расстройствами

Отдельного рассмотрения заслуживают организационные вопросы, связанные с профилактикой НЭД, развивающихся в процессе терапии АВП. Все большее значение приобретает необходимость регулярных профилактических осмотров у психоэндокринолога с обязательными диагностическими обследованиями больных в процессе как купирующей, так и длительной противорецидивной терапии.

В тех случаях, когда возможность консультации у психоэндокринолога отсутствует, врач-психиатр должен сам осматривать больного с целью выявления симптомов, характерных для НЭД, оценивать их выраженность и значимость. Своевременное выявление НЭД, проведение диагностических и при необходимости коррекционных мероприятий, а также выбор оптимальной терапевтической тактики (снижение дозы препарата, замена антипсихотика и т.п.) позволяет улучшить качество жизни пациента, обеспечить соблюдение режима приема нейролептика и повысить комплаентность.

Литература

1. Белкин А.И., Лакуста В.Н. Биологическая терапия психических заболеваний. - Кишинев. – 1983. – С. 216.
2. Горобец Л.Н. Диагностика, коррекция и профилактика нейроэндокринных дисфункций у больных шизофренией в условиях современной антипсихотической фармакотерапии // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике. Под редакцией С.Н.Мосолова. – М.: 2012. – С. 830-862.
3. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В., Василенко Л.М. Практические рекомендации по диагностике, коррекции и профилактике нейроэндокринных дисфункций у психически больных в процессе нейролептической терапии. – М., ИД «Медпрактика М», 2010. – 32 с.
4. Горобец Л.Н., Буланов В.С. Место карбеголина (достинекса) в купирующей терапии синдрома нейролептической гиперпролактинемии //

Психиатрия и психофармакотерапия (журнал им. П.Б.Ганнушкина). – 2010. – Том 12, №3. – С. 28-32.

5. Дзеранова Л.К., Бармина И.И. Особенности диагностики и лечения гиперпролактинемического синдрома / Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2009. – (1). – С. 10-17.

6. Иванов М.В., Мазо Г.Э., Шипилин М.Ю. Исследование уровня пролактина в плазме крови при монотерапии сероквелем у больных шизофренией / Психиатрические аспекты общемедицинской практики. Сборник тезисов научной конференции с международным участием. – 2005. – С. 117-118.

7. Калинин С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. Избранные лекции. – М.: Изд-во «Практическая медицина». – 2010. – С. 1-94.

8. Мазо Г.Э. Перспективы развития эндокринологической психиатрии / Сборник научных трудов «Современные достижения в диагностике и лечении эндогенных расстройств». – СПб: 2008. – С. 210-224.

9. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии / Новые достижения терапии психических заболеваний. – М. – 2002. – С. 21-37.

10. Психонейроэндокринология. Под ред. П.Д.Шабанова, Н.С.Сапронова. – СПб.: Информнавигатор, 2010. – 984 с.

11. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management // Acta Psychiatr. Scand. – 1999. – 100. – P. 3-16.

12. Casey D.E. Side effect profiles of new antipsychotic agents // J. Clin. Psychiatry. – 1997. – Vol. 57, Suppl. 10. – P. 55-62.

13. Citrome L. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis // J. Psychopharmacol. – 2008. – 22; 90.

14. David S.R., Taylor C.C., Kinon B.J. et al. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia // Clin. Ther. – 2000. – 22:1085–1096.

15. IDF Epidemiology Task Force Consensus. Group. The metabolic syndrome- a new worldwide definition. Lancet. 2005

16. Fleischhacker W.W, Hofer A., Hummer M. Managing Schizophrenia: The Compliance Challenge. Second edition. – 2008. – p. 50.

17. Goffin V., Binart N., Touraine P. et al. Prolactin: the new biology of an old hormone // Annu. Rev. Physiol. – 2002. – 64: 47–67.

18. Halbreich U., Kahn L.S. Hormonal aspects of schizophrenias: an overview // Psychoneuroendocrinology. – 2003. – P. 16-28.

19. Haupt D.W. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments// European Neuropsychopharmacology. – 2006. – №16. – с.149-155

20. Kinon B.J., Gilmore J.A., Liu H. et al. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials // Psychoneuroendocrinology. – 2003. – 28; 69–82.

21. McEvoy J.P., Meyer J.M., Goff D.C. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial

and comparison with national estimates from NHANES III // *Schizophr Res.* – 2005. – 80:19-32.

22. Madhusoodanan S., Parida S., Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* – 2010. – 25; 281-297.

23. Marinis T.D., Saleem P.T., Glue P. et al. Switching to Long-Acting Injectable Risperidone is Beneficial with Regard to Clinical Outcomes, Regardless of Previous Conventional Medication in Patients with Schizophrenia // *Pharmacopsychiatry.* – 2007. – Nov; 40(6): 257-63.

24. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // *Can J Psychiatry.* – 2006. – 51:480-491.

25. O'Connor D., Gwirtsman H., Loosen P.T. Thyroid Function in Psychiatric Disorders / *Psychoneuroendocrinology: the scientific basis of clinical practice* (ed. by O.M.Wolkowitz, A.J.Rothschild.). – Washington, London: American Psychiatric Publishing. - 2003. - P. 361-418.

26. Perkins D.O. Prolactin- and Endocrine-Related Disorders in Schizophrenia / *Medical Illnes and Schizofrenia* (ed. by Meyer J.M. and Nasrallah H.A.). – Amer. Psychiatr. Publ. – Washington, London. – 2003. – P.215-232.

27. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – 62, 5-12.

28. Wirshing D.A., Boyd J.A., Meng L.R. et al. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – 63:856-865.

29. Wudarsky M., Nicolson R., Hamburger S.D. et al. Elevated prolactin in pediatric patients on typical and atypical antipsychotics // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* – 1999. – 9:239-245.

30. World Federation for Mental Health, 2005. Advancing the treatment of people with mental illness: a call to action in the management of metabolic issues [Academic highlights]. Proceedings summary from the World Federation for Mental Health meeting, Sept 29—30, 2004; Vienna, Austria. *J. Clin. Psychiatry* 66, 790–798.

31. Yu-Lee L.Y. Prolactin modulation of immune and inflammatory responses // *Recent Prog. Horm. Res.* – 2002. – 57:435–455.

32. Zimmermann U. et al. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients/ *Journal of Psychiatric Research* 37 (2003) 193–220.

Новые стратегии коррекции нежелательных нейроэндокринных явлений психофармакотерапии

Доровских И.В., Шайдеггер Ю.М., Павлова Т.А., Танкова О.И.

С началом эры нейролептиков первой генерации перед практикующими психиатрами встала задача коррекции ряда нежелательных явлений, сопутствующих их применению. Одни из них (экстрапирамидные расстройства), принимались во внимание и подвергались коррекции абсолютным большинством врачей. Другие, нейроэндокринные, в частности, гиперпролактинемия (ГП), парадоксально не замечались и редко корригировались. Применение второй генерации антипсихотиков (АВП), также оказалось сопряжено с нейроэндокринными нежелательными явлениями, в т.ч. и ГП, не менее редкими, по сравнению с типичными нейролептиками. Парадоксальность ситуации, однако, сохранилась. Даже наличие осведомленности у значительной части психиатров о клинике ГП, вызванной применением антипсихотиков (снижение либидо, дисменорея, галакторея, остеопороз, онкогенные риски), редко приводит к конкретным действиям по ее устранению, сохраняя опасность для жизни пациентов [46]. Причин такой ситуации несколько: боязнь врачей устранять ГП «вслепую» из-за слабой лабораторной базы большинства психиатрических больниц и невозможности определить уровень пролактина в сыворотке крови; легковесное отношение к ГП у части коллег, и, как следствие, нежелание что-либо устранять; сложность коррекции ГП агонистами D₂ дофаминовых рецепторов (бромкриптин, каберголин) ввиду альтернативности их применения ПФТ и возможности обострения психотической симптоматики, затягиванию психоза. Введение в клиническую практику антипсихотиков третьего поколения (арипипразол, карипразин, брекспипразол-не зарегистрирован в РФ), с принципиально новым механизмом действия и хорошим профилем безопасности, в том числе нейроэндокринным, позволило по-другому взглянуть на данную проблему.

Показатели распространенности ГП, индуцированной антипсихотиками, значительно варьируют в разных выборках исследований от 42% до 89% [27, 32, 51, 77], особенно у пациентов женского пола, от 48 до 93% у женщин в пременопаузе [63]. ГП вызывает как острые, так и хронические клинические последствия [11], включая нарушения менструального цикла у женщин, галакторею и сексуальную дисфункцию [41, 78], риск развития остеопороза или снижение минеральной плотности костей [40, 50, 54], опухолей гипофиза [70], рака молочной железы [29] не зависимо от пола. Патогенез ГП заключается в том, что антипсихотическая блокада D₂-рецепторов тубероинфундибулярных дофаминергических терминалов приводит к снижению выработки дофамина, который, в свою очередь, ослабляет ингибирование секреции пролактина лактотропными клетками передней доли гипофиза и увеличивает секрецию пролактина [80, 81].

Представляется интересным отметить, что механизмы развития ГП при ПФТ тесно связаны не только с применением антипсихотиков. Кроме антипсихотиков ГП вызывают и антидепрессанты. Известно, что антидепрессанты с серотонинергической активностью, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и некоторые трициклические соединения могут вызывать ГП [14, 53, 72]. Показатели распространенности гиперпролактинемии, вызванной антидепрессантами, составляют 10,9-17,4% [39, 55, 56]. Ряд исследователей считают наиболее частой причиной длительной ГП применение сертралина, хотя флуоксетин, пароксетин и эсциталопрам могут также вызывать повышение уровня пролактина [53, 72]. Имеются, отчасти противоречивые, сообщения и о других антидепрессантах, индуцирующих ГП [14, 62]. Собственное исследование [82] не подтвердило вышеописанное суждение в отношении пароксетина. Монотерапия данным препаратом в средних терапевтических дозах не способствовала значимому повышению уровня пролактина, тем не менее, у 65-ти обследованных пациенток через 6 недель терапии наблюдались редкие клинические проявления ГП, такие как галакторея (<5%), задержка менструации не более 1 месяца (6%) и олигоменорея (более 26%).

Есть две гипотезы патогенеза антидепрессант-индуцированной ГП. Во-первых, серотонин модулирует секрецию пролактина через постсинаптические 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C/2}, 5-HT₂, 5-HT_{2C} и 5-HT₃ рецепторы [4, 22, 34, 60]. Во-вторых, серотонин ингибирует интернейроны ГАМК, что, в свою очередь, приводит к снижению дофаминергического ингибирования и, в конечном итоге, к увеличению секреции пролактина [22]. Потенциальным фактором, влияющим на подъем уровня пролактина при приеме СИОЗС, может быть слабый метаболизм цитохрома P450, который увеличивает концентрацию лекарственного средства в сыворотке крови.

Высокий уровень пролактина имеет место и у пациентов с пролактин-секретирующими опухолями гипофиза. Поэтому ПФТ психотических пациентов с подобными опухолями представляет особые трудности и исследовательский интерес.

Любопытен вариант стресс-индуцированной гиперпролактинемии у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами. Так согласно полученным в ходе собственного исследования результатам, в среднем у 50% обследованных пациенток с паническим расстройством (ПР) выявлено повышение фонового уровня пролактина выше референсных значений, при этом у всех пациенток исключена возможная нейроэндокринная и гинекологическая патология путем проведенных инструментальных методов исследования [82]. Полученные результаты подтверждают имеющиеся данные литературы [7, 69, 79] и позволяют предположить, что пролактин является одним из гормонов стресса, а повышение его уровня играет определенную роль в развитии реакции тревоги. Повышенный уровень пролактина у пациентов с ПР может так же являться следствием нарушений

дофаминергической системы и в целом нейроэндокринного баланса, что ранее предполагали авторы в других исследованиях [84]. В то же время, повышение уровня пролактина может служить подтверждением гипотезы о его стресс-индуцированной секреции [83].

Не менее интересными представляются данные о ГП у пациентов с шизофренией. Так, мета-анализ, проведённый Gonzalez-Blanco et al. в 2016 г., выявил гиперпролактинемия у пациентов обоих полов, не получавших антипсихотическую терапию [25]. В исследовании Lally J. C соавт. на протяжении одного года измеряли сывороточный пролактин у пациентов с первичным психотическим эпизодом (ППЭ) для изучения связи между ГП, полом, этнической принадлежностью, антипсихотической терапией и стрессом. Из 174 человек с ППЭ, принимавших участие в исследовании, у 74 (43%) был обнаружен повышенный уровень пролактина, что было связано с такими показателями, как приём антипсихотической терапии ($p < 0,001$) и женский пол ($p < 0,001$) [39]. Вероятно, у женщин с ППЭ такая реакция несёт нейропротекторную функцию [19]. Примечательно, что уровень пролактина был также увеличен и у 11 пациентов, не получавших лечения. С одной стороны, этот показатель значительно ниже, чем у пациентов, принимающих антипсихотическую терапию, но с другой стороны это более чем в 27 раз выше, чем у населения в целом, где распространённость ГП составляет около 0,4%. Точная причина повышенного содержания пролактина у пациентов с ППЭ не известна. Возможно, здесь имеет место уже описанная выше неспецифическая стресс-индуцированная реакция, как и при тревожно-фобических расстройствах, когда наряду с другими стрессорными гормонами, такими, как кортизол и АКТГ повышается и уровень пролактина. Тем не менее в ходе упомянутой выше работы Lally J. Et al. связь уровня пролактина и стресса была незначительной [43].

С целью профилактики ГП и связанных с ней симптомов у пациентов, вынужденных длительное время принимать антипсихотики, Испанским обществом эндокринологов и питания был предложен ряд рекомендаций, направленных на улучшение качества жизни таких пациентов и минимизации ряда неблагоприятных эффектов, как, например, сексуальные дисфункции или бесплодие:

1) Тщательный сбор первичного анамнеза, в том числе выявление факторов риска (таких, как остеопороз и рак молочной железы или пролактиномы) у самого пациента и его родственников; наличие сексуальной дисфункции или дисменореи, галактореи или гинекомастии, пожелания о планировании беременности и т.д.

2) Информирование пациента о возможных нежелательных явлениях (НЯ), связанных с ГП с целью совместного выбора наилучшей стратегии лечения и мониторингования ее эффективности или появления НЯ. 3) Регулярный мониторинг уровня пролактина для всех пациентов, принимающих антипсихотическую терапию. Исследование должно быть выполнено в начале лечения и спустя 3 месяца. Отсутствие аменореи и галактореи

не является показателем отсутствия клинических проявлений ГП; так, у сексуально активных пациентов также должно учитываться наличие или отсутствие сексуальных дисфункций. Невысокие уровни ГП (25-50 нг/мл) должны контролироваться каждые полгода. При уровне ГП более 150 нг/мл у пациента должна быть исключена пролактинома (с помощью нейровизуализационных техник), и пациент должен наблюдаться у эндокринолога.

4) При увеличении дозы или внесении изменений в антипсихотическую терапию уровень пролактина также должен быть измерен через 3 месяца после внесения изменений.

5) При наличии ГП, с целью исключения гипогонадизма необходимо оценить статус гонадных гормонов с определением базальных уровней лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и тестостерона с их мониторингом каждые 6 месяцев.

6) Внимательное отношение к НЯ, характерным для ГП, особенно к тем, на которые указывают сами пациенты (например, сексуальные дисфункции). Терапия для пациентов, имеющих активную сексуальную жизнь или планирующих беременность, должна быть подобрана особенно тщательно.

7) Возможные изменения в молочных железах и менструальном цикле у женщины должны быть исследованы, как в начале лечения, так и, как минимум, один раз в триместр.

8) У пациентов, длительно получавших антипсихотическую терапию (более 5 лет) с сопутствующей ГП, необходимо проводить исследование плотности костной ткани для оценки риска возникновения переломов и развития остеопороза.

9) Мужчины старше 50 лет и женщины в постменопаузе находятся в зоне высокого риска переломов при снижении плотности кости или остеопорозе (Т-критерий <-2,5). При наличии признаков остеопороза целесообразно измерение базального уровня витамина D раз в полгода.

Терапевтические рекомендации:

1) При ГП выше 50 нг/мл или при наличии ее клиники возможно применение различных стратегий, адаптированных к каждому конкретному случаю, например, снижение дозы исходного нейролептика, добавление препарата с известной способностью к снижению уровня пролактина (арипипразол) или переход на препарат с меньшим профилем влияния на уровень пролактина.

2) В случаях тяжёлой ГП (>100 нг/мл) лечебное вмешательство требуется в любом случае, даже если нет аменореи или галактореи из-за риска развития остеопороза, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [3].

Отечественными психиатрами Горобец Л.Н., Мазо Г.Э., выработаны рекомендации для мониторинга уровня пролактина и терапевтические рекомендации при приеме антипсихотических препаратов с высокой пролактогенной активностью:

1. При достижении стабильной дозы препарата:

а. при ГП и хорошем терапевтическом ответе необходимо снижение дозы антипсихотических препаратов.

б. при ГП и недостаточном терапевтическом ответе, замена антипсихотических препаратов (арипипразол, кветиапин).

2. При появлении клинических симптомов ГП-замена антипсихотических препаратов (арипипразол, кветиапин).

Рекомендации для мониторинга уровня пролактина при приеме антипсихотических препаратов с низкой пролактогенной активностью:

1. назначение антипсихотических препаратов, редуцирующих уровень ПР (арипипразол)

2. при наличии клинических признаков ГП-назначение агонистов дофамина (бромкриптин, достинекс)

3. у пациентов из группы риска, после достижения стабильной дозы антипсихотических препаратов целесообразно назначение пролактинстабилизирующих антипсихотических препаратов (арипипразол) [80, 81].

Вышеописанные, традиционно используемые, стратегии коррекции ГП крайне ограничены и сопряжены со значительными трудностями подбора антипсихотика, корректора ГП и последующего лабораторного контроля пролактина. Прежде всего, из-за альтернативного действия агонистов D_2 -дофаминовых рецепторов (бромкриптин, каберголин) антипсихотикам, эффективность последних снижается, что приводит к обострению психоза, необходимости пересмотра ПФТ, увеличению длительности пребывания пациента в стационаре. Попытки снижения дозы антипсихотика, его смена на другой, с меньшими нейроэндокринными рисками, далеко не всегда успешны. Часто практикующий психиатр констатирует недостаточное качество выхода пациента из психоза и в той или иной мере сохраняющуюся ГП. Более эффективным подходом является дополнительное назначение аripипразола, снижающего вызванную антипсихотиками ГП [13, 17, 31, 52, 71, 73]. Другой вариант заключается в том, чтобы полностью перейти от одного препарата, повышающего пролактин, к другому, который лишен таких эффектов. Литературные данные указывают на то, что аripипразол не связан с клинически значимой ГП [21, 35, 36, 45, 49, 58, 59, 66]. В контролируемых клинических исследованиях сообщалось о снижении уровня пролактина по сравнению с исходным уровнем с использованием аripипразола по сравнению с плацебо [35, 36, 59]. В каждом из этих исследований уровень пролактина измерялся как часть оценки безопасности аripипразола. По данным метаанализа, проведенного Zachary S. Hoffer с соавт., известно о 17 исследованиях, в которых принимали участие в общей сложности 3489 пациентов с психотическими расстройствами, которым давали аripипразол в качестве адьюванта к галоперидолу или рисперидону или для лечения психоза с сопутствующей пролактиномой. Во всех исследованиях аripипразол снижал уровень пролактина в среднем на 74,3%. Ниже приведенные данные из некоторых этих исследований:

1. J.M. Kane и его коллеги изучали безопасность повышения доз арипипразола у 414 мужчин и нелактирующих небеременных женщин в возрасте от 18 до 65 лет. Пациенты были рандомизированы на четыре группы лечения: две получали арипипразол 15 мг/сутки или 30 мг/сутки, две другие, получали галоперидол 10 мг/сут или плацебо. Исходные уровни пролактина были в пределах нормы во всех четырех группах (диапазон среднего исходного пролактина для всех групп: от 11,2 нг/мл до 15,7 нг/мл). Однако к концу исследования уровни пролактина снизились на 54,8% в группе, получавшей арипипразол (средний пролактин: 7,1 нг/мл), тогда как в группе, получавшей галоперидол, наблюдалось значительное увеличение уровня пролактина в сыворотке крови на 143% ($p \leq 0,001$) (средний пролактин: 38,2 нг/мл). [35]

2. P.E.Keck и его коллеги изучали эффективность и безопасность арипипразола у 262 мужчин и нелактирующих небеременных женщин в возрасте от 18 лет и старше с биполярным расстройством. Исходные уровни пролактина были в пределах нормы для групп плацебо и арипипразола (средний пролактин: 22,0 нг/мл и 26,8 нг/мл соответственно). В течение последующих 3 недель уровень пролактина оставался в пределах нормы, но падал на 7,2 нг/мл (снижение на 32,7%) в группе плацебо и на 12,7 нг/мл (снижение на 47,4%) в группе арипипразола. Снижение пролактина в группе арипипразола было значительно больше, чем в группе плацебо ($p \leq 0,05$) [37].

3. S.R. Marder с коллегами рассмотрели краткосрочные плацебо-контролируемые испытания клинического применения арипипразола. 1549 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с острыми шизофреническими или шизофреноформными рецидивами были рандомизированы на три группы: группа из 932 пациента, получавших 2-30 мг арипипразола в сутки, группа из 201 пациента, получавших 5-20 мг галоперидола в сутки и группа плацебо из 416 пациентов. Пациенты в группе плацебо не показали существенных изменений в уровнях пролактина в течение испытания. Пациенты, получавшие арипипразол, показали снижение на 56,5% ($p \leq 0,01$), а пациенты, получавшие галоперидол, показали увеличение уровня пролактина на 120% ($p \leq 0,01$) [49].

4. T.A. Pigott и его коллеги изучали время наступления рецидива у 310 мужчин и небеременных женщин в возрасте от 18 лет и старше с шизофренией в анамнезе. В этом 26-недельном исследовании пациентам случайным образом назначали арипипразол 15 мг/сутки или плацебо. Базовые уровни пролактина были выше нормы в обеих группах (28,0 нг/мл и 30,6 нг/мл, арипипразол и плацебо соответственно), несмотря на предшествующий период вымывания, что отражает тот факт, что, все пациенты непрерывно получали антипсихотические препараты на протяжении 2 лет. К концу исследования уровни пролактина в группе, получавшей арипипразол, упали на 75% (до 7 нг/мл), тогда как уровни пролактина в группе, получавшей плацебо, снизились на 42,2% (до 17,6 нг/мл) [59]. Клинические последствия аномально низкого уровня пролактина неизвестны, но ни у одного

из участников этих исследований не наблюдалось уровня пролактина ниже нижнего предела нормы.

Пролактин-понижающее действие арипипразола является результатом его уникального фармакологического и рецепторного профиля [29]. В наномолярных (нМ) концентрациях арипипразол является частичным агонистом рецепторов D_2 ($K_i=0,34$ нМ) и 5HT_{2A} ($K_i=3,4$ нМ) и обладает сродством к адренергическим и гистаминергическим, но не холинергическим рецепторам [64]. При модуляции рецептора арипипразол является частичным агонистом пресинаптических D_2 авторецепторов, которые являются альтернативными сплайс-вариантами того же транскрипта мРНК. Такие сплайс-варианты состоят из коротких, промежуточных или длинных пептидов, которые по-разному экспрессируются в пре- и постсинаптических участках [16, 18, 24, 64]. В отличие от других антипсихотических препаратов, арипипразол лишь частично блокирует рецептор D_2 , несмотря на его низкое значение K_i (то есть высокое сродство к рецептору). Рисперидон, атипичный антипсихотик, связанный с высокой частотой гиперпролактинемии, имеет сродство к D_2 -рецепторам в пределах, аналогичных арипипразолу ($K_i=4$ нМ). Оланзапин и zipразидон, которые, как сообщается, оказывают минимальное влияние на пролактин, имеют значения K_i , почти идентичные рисперидону. Галоперидол, который также ассоциирован с ГП, имеет сродство к D_2 -рецепторам, практически сопоставимое с арипипразолом [18]. Время занятости рецепторов, активность и дифференциальная передача сигналов через короткие и длинные D_2 -рецепторы имеют, очевидно, решающее значение в уникальной способности арипипразола снижать уровень пролактина [10, 27]. Следует подчеркнуть, что низкий K_i арипипразола может приводить к вытеснению им других антипсихотиков из связи с D_2 -рецепторами при использовании в комбинированном режиме приема лекарств, тем самым изменяя антипсихотическую эффективность этих препаратов у некоторых пациентов. Однако, такой механизм взаимодействия применим не во всех ситуациях. Препарат амисульприд, довольно часто вызывающий ГП, блокирует туберо-инфундибулярные дофаминовые D_2 -рецепторы, находящиеся преимущественно вне гематоэнцефалического барьера, и, хотя арипипразол и имеет более высокое сродство ($K_i=0,34$) к рецепторам дофамина D_2 , чем амисульприд ($K_i=2,8$), он не может занимать достаточное количество туберо-инфундибулярных D_2 -рецепторов, чтобы обратить вспять вызванную амисульпридом гиперпролактинемию. Данный постулат подтверждается в исследовании Chih-KenChen с соавт. [13], в котором изучались эффекты 8-недельного дополнительного назначения арипипразола пациентам с гиперпролактинемией, вызванной рисперидоном и бензамидными антипсихотическими препаратами (амисульприд и сульпирид). Только у 1 из 10 пациентов (10%), принимавших бензамидные антипсихотики, уровень пролактина нормализовался, в то время как 14 из 15 пациентов, принимавших рисперидон до начала исследования (93,3%) показали нормализованные уровни пролактина.

Особый интерес представляют немедленные эффекты арипипразола при его назначении вместе с антипсихотиками, вызывающими ГП в течение первой недели смены. Matthew J. Vyerly с соавт. [11] провели 8-недельное рандомизированное открытое исследование амбулаторных больных шизофренией. Изучалось кратковременное влияние на уровни пролактина перехода с рисперидона или оланзапина на арипипразол в дозировке 30 мг/день.

Использовались три стратегии переключения:

- Немедленный переход на арипипразол с одновременной отменой оланзапина/рисперидона;
- немедленное начало приема арипипразола при постепенном снижении дозы оланзапина/рисперидона в течение 14 дней;
- постепенное титрование арипипразола при снижении дозы оланзапина/рисперидона в течение 14 дней.

Данный суб-анализ включал 269 пациентов: 105, ранее получавших рисперидон; 164, ранее получавших оланзапин. Средние базовые уровни пролактина (нг/мл) находились в пределах нормы для трех групп оланзапина, но выше нормы для групп рисперидона. После добавления арипипразола средние уровни пролактина значительно снизились ($p < 0,001$) начиная с 1-й недели и поддерживались до 8-й недели во всех группах независимо, от предшествующего лечения. Ранее повышенные уровни пролактина в группах рисперидона были снижены до нормального уровня в течение 1 недели, независимо от стратегии переключения. Переносимость была хорошей независимо от предшествующего лечения или стратегии переключения. В целом быстрое снижение уровня пролактина было безопасно достигнуто при всех трех стратегиях переключения. Купирование ГП в течение периода перехода указывает на безопасность и потенциальную полезность добавления арипипразола у пациентов с повышенным пролактином.

Yasui-Furukoric соавт. исследовали влияние дозы дополнительно назначенного арипипразола на концентрацию пролактина в плазме у пациентов с рисперидон-ассоциированной ГП [75]. Арипипразол одновременно вводили 16 пациентам с шизофренией, получавшим рисперидон от 2 до 15 мг/сутки. Дозировки арипипразола постепенно увеличивались с 3 до 12 мг/сутки с интервалом от 2 до 4 недель. Уровень пролактинемии определялся до введения арипипразола (исходный уровень), через 2-4 недели после повышения дозы арипипразола и непосредственно перед следующим повышением дозы. Концентрация пролактина в плазме при введении арипипразола (3, 6, 9 или 12 мг/сут) была значительно ниже, чем до начала исследования. Среднее (\pm SD) процентное снижение на дозах арипипразола 3, 6, 9 и 12 мг/сут составило $35\% \pm 14\%$, $54\% \pm 17\%$, $57\% \pm 19\%$ и $63\% \pm 17\%$ соответственно. Однако, ни концентрация пролактина в плазме, ни степень его снижения не отличались между дозами арипипразола 6, 9 и 12 мг/сут. У трех из 8 пациенток с аменореей состояние улучшилось после введения

арипипразола в дозе 12 мг/сутки. Данное исследование продемонстрировало, что дополнительное лечение арипипразолом снижает уровень рisperидон-ассоциированной ГП. Эффект возникает даже при использовании арипипразола в низкой дозе (3 мг/сут) и достигает плато при дозах выше 6 мг/сутки [75].

Эффективность субтерапевтических доз арипипразола для коррекции ГП, вызванной АВП отмечается в проспективном открытом рандомизированном контролируемом исследовании Ying Qiao с соавт. [76]. В этом исследовании изучалось действие вспомогательного лечения низкими дозами арипипразола на ГП, вызванную приемом рисперидона или палиперидона у женщин с шизофренией. У пациентов с шизофренией, получавших антипсихотические препараты второго поколения, гиперпролактинемия чаще вызывает рисперидон и палиперидон [11, 26, 29, 57, 77]. Вероятно, это связано с их высоким сродством к рецептору дофамина D_2 и проницаемостью через гематоэнцефалический барьер [48, 72]. Пациентки были случайным образом распределены в лекарственную (дополнительное назначение арипипразола) ($n=30$) и контрольную группу без дополнительного лечения) ($n=30$). Дозировка составляла 3-6 мг/день для рисперидона и 6-12 мг/день для палиперидона с третьей недели до конца исследования. Дозировка рисперидона и палиперидона поддерживалась на прежнем уровне; арипипразол поддерживался на уровне 5 мг/день в течение 8-недельного периода исследования. Шестьдесят женщин (90,9%) показали значительное улучшение психического состояния (показатель PANSS снизился на 50%), но у них была выявлена ГП ($PRL>496$ мМЕ/л) в конце четвертой недели лечения. Средний возраст пациенток составил 33,3 ($SD=6,9$) года. Средняя доза препарата составляла 5,2 мг/день ($SD=1,4$) для рисперидона и 9,4 мг/день ($SD=2,0$) для палиперидона. Средний уровень пролактина в сыворотке составил 2938,0 мМЕ/л ($SD=1241,1$). Средний балл по шкале PANSS составил 64,2 ($SD=13,8$). Последующие повторные измерения пролактина в сыворотке крови в каждой группе показали, что со временем уровни пролактина снижались в группе лечения ($F=46,23$, $p<0,001$), в то время как в контрольной группе - увеличивались ($F=5,07$, $p=0,007$). Изменения уровня сывороточного пролактина в группе лечения в течение 8-недельного периода были дополнительно сопоставлены между комбинациями рисперидон + арипипразол и палиперидон + арипипразол. Последующие повторные его измерения обнаружили, что уровни пролактина были снижены в группах лечения рисперидоном + арипипразолом ($F=29,02$, $p<0,001$) и палиперидоном + арипипразолом ($F=16,03$, $p=0,001$) соответственно. Последующий анализ в каждой группе показал, что уровни пролактина в сыворотке были значительно ниже в конце 2-й ($P<0,05$), 4-й, 6-й и 8-й недели по сравнению с исходным уровнем в группе лечения ($P<0,01$). Механизм ослабления ГП при использовании арипипразола, по мнению авторов исследования обусловлен, его более высоким сродством к рецептору дофамина по сравнению с рисперидоном и палиперидоном и

его уникальными характеристиками частичного агониста рецептора допамина D_2 [9, 37, 65]. Когда арипипразол вводят вместе с рисперидоном и палиперидоном, арипипразол может конкурировать и ингибировать действие рисперидона и палиперидона и работать как частичный агонист допамина в условиях его дефицита, индуцированного антипсихотическими средствами, и тем самым устранять гиперпролактинемия [10]. Он действует как функциональный антагонист в D_2 при избытке дофамина, но проявляет функциональный агонизм к D_2 -рецепторам в гиподофаминергических условиях [9]. Кроме того, снижение уровня пролактина во время дополнительной терапии арипипразолом может быть связано с отсутствием постоянной модификации нейроэндокринных механизмов [61]. Таким образом, низкие дозы арипипразола в качестве вспомогательного средства эффективны для купирования ГП, вызванной рисперидоном и палиперидоном, у женщин, страдающих шизофренией без увеличения профиля побочных эффектов.

Несколько иные результаты о дозозависимом эффекте арипипразола были получены в исследовании Jing-XuChenc соавт. [31]. В ходе исследования вызванную рисперидоном гиперпролактинемия купировали плацебо и арипипразолом в дозах 5, 10 или 20 мг/день. После 8-недельного лечения было выявлено, что все три дозы арипипразола быстро (в течение первых 2-х недель лечения) и значительно снижают уровень пролактина, однако ответ был гораздо выше в группах 10 и 20 мг/день, чем в группах 5 мг/день.

Ниже приведено два сообщения о роли арипипразола в качестве препарата первой линии терапии психотических больных с сопутствующей онкогенной ГП. Прежде всего интересны два отчета, в которых арипипразол снижал уровень пролактина у пациентов с пролактиномой. Freeman и Levy [23] приводят сообщение о лечении пациентки с шизофренией и уровнем пролактина более 170 нг/мл. При МРТ головного мозга выявлена опухоль гипофиза, затрагивающая зрительный перекрест. Попытка коррекции ГП каберголином, усугубила психоз, вынудив авторов перейти на монотерапию арипипразолом в дозе 30 мг/сутки. Спустя 2 недели психоз был купирован, а спустя 4 месяца уровень пролактина снизился до 4,79 нг/мл. Steinhagen [68] описал 40 летнюю пациентку с дебютом психоза, у которой после 6 месяцев лечения рисперидоном 2,25 мг/сутки появилась клиника ГП и частые головные боли. По результатам МРТ диагностировано новообразование гипофиза. Рисперидон заменен на арипипразол 15 мг/сутки. Через 2 недели галакторея и цефалгии разрешились, а доза арипипразола увеличена до 30 мг/сутки. Через 4 недели уровень пролактина снизился на 97,5%, до 1,8 нг/мл. В итоге, через 3 месяца лечения, купирован и психоз.

Представляет интересным применение арипипразола для коррекции ГП, индуцированной антидепрессантами. Арипипразол снижает уровень пролактина из-за своего агонистического действия в отношении D_2 -рецепторов, а также частичного агонизма к 5-HT_{1A} и / или антагонизма к 5-HT_{2A}

рецепторам [20, 33, 44, 65, 74]. Luo Tao, Liu Qiao-sheng с соавт. [47] представили клиническое наблюдение о коррекции арипипразолом дулоксетин-ассоциированной ГП: 18-летняя женщина с диагнозом большое депрессивное расстройство (MDD) получала 100 мг сертралина один раз в день. Через две недели данной терапии у нее развилась галакторея. Биохимические анализы крови выявили повышение уровня пролактина до 241 нг/мл. Физиологические причины и дополнительные факторы, могущие влиять на уровень пролактина, были исключены. В связи с этим сертралин путем кросс-титрации был заменен на миртазапин, после чего галакторея прекратилась, но ввиду развившейся седации, миртазапин был заменен на дулоксетин в дозе 40 мг по два раза в день. Через две недели у пациентки вновь обнаружилось выделение из молочных желез, нарушения менструального цикла, при этом уровень пролактина в сыворотке крови составил 205 нг/мл, после чего, доза дулоксетина была снижена до 60 мг однократно, а также был назначен арипипразол в дозе 2,5 мг в день с последующей титрацией до 5 мг в день. Через две недели данной терапии галакторея прекратилась, и уровень пролактина снизился до 118 нг/мл. Через восемь недель уровень пролактина снизился до 39 нг/мл, и восстановился менструальный цикл. После завершения антидепрессивной терапии уровень пролактина нормализовался до 19 нг/мл [47].

В клиническом обзоре Solmi et al. 2017, авторы классифицировали брекспипразол, карипразин и арипипразол, как соединения, которые могут снижать исходные уровни пролактина [67]. Также было показано, что карипразин снижает средние уровни пролактина от исходного уровня до конечного значения для исследования в краткосрочных и долгосрочных исследованиях в диапазоне от -13,4 до -17,1 нг/мл. В краткосрочных исследованиях частота связанных с пролактином НЯ составила 1,8% для брекспипразола и 0,6% для плацебо. В долгосрочных исследованиях частота НЯ, связанных с пролактином, составляла 1,7% [30].

В годичном открытом исследовании взрослых пациентов с шизофренией, принимавших карипразин в дозах 3-9 мг/сут, проводилась оценка долгосрочной безопасности и переносимости карипразина у больных шизофренией. Средняя масса тела увеличилась на 1,5 кг в течение исследования, уровни пролактина несколько снизились (-15,3 нг/мл), а показатели эффективности оставались стабильными. [2]

По результатам исследования применения карипразина у пациентов с шизофренией в течение 48-ми недель, средний уровень пролактина снизился по сравнению с исходным значением. Значимые изменения массы тела (более 7% от исходного) носили разнонаправленный характер: у 33% пациентов отмечалось увеличение массы тела, у 8% – уменьшение, в среднем масса тела увеличилась на 1,87 кг. [11, 14]

В клинических исследованиях не отмечалось нежелательных явлений, требующих неотложной помощи, связанных с повышением уровня пролактина, у пациентов, получавших карипразин. Среднее снижение уровня

пролактина от исходного уровня было отмечено во всех группах лечения, за исключением группы рисперидона, а о гиперпролактинемии не сообщалось. [6]

В целом, в клинических исследованиях были отмечены лишь незначительные повышения в контрольных диапазонах уровней пролактина, наблюдаемых у пациентов, получавших карипразин, и не сообщалось о лекарственной гиперпролактинемии. Среднее снижение уровня пролактина от исходного уровня было отмечено во всех группах терапии, за исключением группы пациентов, получающих рисперидон. Более того, снижение уровня пролактина было более выраженным у женщин по сравнению с мужчинами в клинических краткосрочных и открытых исследованиях, тогда как повышение пролактина наблюдалось в экспериментальных исследованиях у самок крыс. Снижение пролактина, наблюдаемое у пациентов с шизофренией и манией (где лечение первой линии включает антипсихотики), наиболее вероятно, наблюдалось из-за прекращения приема ранее назначенного антипсихотика, который потенциально вызывал увеличение уровня пролактина, и его нормализации во время лечения карипразином. [6]

В клинических исследованиях по терапии шизофрении не наблюдалось повышения уровней пролактина у пациентов, получавших карипразин, и также не сообщалось о развитии лекарственной гиперпролактинемии. Таким образом, гиперпролактинемия и связанные с повышением уровня пролактина симптомы, такие как галакторея, аменорея и гинекомастия у мужчин, по-видимому, не отмечаются при применении карипразина по сравнению с некоторыми другими антипсихотическими препаратами. Кроме того, исследования не выявили негативного влияния карипразина на функцию почек. [6]

Хотя косвенные сравнения между препаратами следует проводить с осторожностью, ввиду различий в продолжительности, параметрах и методологии исследований, более пристальный взгляд на карипразин, брекспипразол и арипипразол оправдан, учитывая сходство их связывания с рецептором D₂, а именно частичный агонизм. Особенно, в свете разработки новых стратегий коррекции нейроэндокринных побочных явлений ПФТ, описанных в статье. Наиболее изученный из трех вышеперечисленных препаратов, арипипразол, представляется удобным, безопасным, простым корректором ГП.

Литература

1. Aihara K., J. Shimada, T. Miwa, et al. The novel antipsychotic aripiprazole is a partial agonist at short and long isoforms of D2 receptors linked to the regulation of adenylyl cyclase activity and prolactin release// Brain Res, 1003 (2004), pp. 9-17
2. Andrew J. Cutler, Suresh Durgam, Yao Wang, Raffaele Migliore, Kaifeng Lu, István Laszlovszky, and György Németh; Evaluation of the long-term safety

and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study. *CNS Spectrums* (2018), 23, 39–50.

3. Ángel L. Montejoa, Celso Arango et. al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. // *Rev Psiquiatr Salud Ment* (Barc.). 2016;9(3):158-173.

4. Arya D.K. Extrapyrmidal Symptoms with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors // *The British Journal of Psychiatry* Volume 165, Issue 6 December 1994 , pp. 728-733.

5. Ashton and Longdon, Hyperprolactinemia and Galactorrhea Induced by Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibiting Antidepressants // *American Journal of Psychiatry* -2007-164(7):1121-2.

6. Assessment report: Reagila/ International non-proprietary name: cariprazine/European Medicines Agency, 2017. www.ema.europa.eu/contact

7. Bailey J.E., Argyropoulos S.V., Lightman S.L. et al. Does the brain noradrenaline network mediate the effects of the CO₂ challenge? // *Journal of Psychopharmacology*. – 2003. – Vol. 17. – P. 252-259.

8. Belli et al., 2013 Duloxetine-related galactorrhea and restless legs syndrome: a case report. // *Psychiatr Danub*. 2013 Sep;25(3):266-7.

9. Bowles and Levin, 2003 Aripiprazole: A New Atypical Antipsychotic Drug // *J. Annals of Pharmacotherapy* Volume: 37 issue: 5, page(s): 687-694.

10. Burris K.D. et al., Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D₂ receptors. // *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Jul;302(1):381-9.

11. Byerly M.J., Marcus R.N., Quynh-VanTran, Eudicone J.M., Whitehead R., Baker R.A. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: Analysis of a randomized, open-label study. // *Journal Schizophrenia Research* Volume 107, Issues 2–3, February 2009, Pages 218-222.

12. Citrome L. Cariprazine in Schizophrenia: Clinical Efficacy, Tolerability, and Place in Therapy. *Adv Ther* 2013; <http://10.1007/s12325-013-0006-7>.

13. Chih-KenChen, Yu-ShuHuang, Shao-ChunRee, Cheng-ChengHsiao. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* Volume 34, Issue 8, 1 December 2010, Pages 1495-1499.

14. Coker and Taylor Antidepressant-induced hyperprolactinaemia: incidence, mechanisms and management // *CNS Drugs*. 2010 Jul;24(7):563-74

15. Cutler A, Bose A, Durgam S et al. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week extension study. Poster Presentation NR6-50, American Psychiatric Association 165th Annual Meeting; May 5–9, 2012; Philadelphia, PA.

16. Dal Toso R., B. Sommer, M. Ewert, et al. The dopamine D₂ receptor: two molecular forms generated by alternative splicing // *EMBO J*, 8 (1989), pp. 4025-4034.

17. De Bartolomeis et al., Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies Beyond Dopamine Receptor Antagonism. 2015// *CNS Drugs*. 2015 Sep;29(9):773-99.

18. DeLeon A. N.C. Patel, M.L. Crismon Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability // *Clin Ther*, 26 (2004), pp. 649-666.

19. Delgado-Alvarado M. Plasma prolactin levels are associated with the severity of illness in drug-naïve first-episode psychosis female patients.// *Arch Womens Ment Health*. 2019 Jun;22(3):367-373. doi: 10.1007/s00737-018-0899-x. Epub 2018 Aug 10.

20. Di Sciacio and Riva Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use // *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Oct 13;11:2635-47

21. El-Sayeh и Morganti Aripiprazole for schizophrenia. Systematic review.// *Br J Psychiatry*. 2006 Aug;189:102-8.

22. Emiliano and Fudge From galactorrhea to osteopenia: rethinking serotonin-prolactin interactions//*Neuropsychopharmacology*. 2004 May;29(5):833-46

23. Freeman B, Levy W, Gorman JM. Successful monotherapy treatment with aripiprazole in a patient with schizophrenia and prolactinoma// *J Psychiatr Pract*. 2007 Mar;13(2):120-4.

24. Giros B., P. Sokoloff, M.P. Martres, et al. Alternative splicing directs the expression of two D2 dopamine receptor isoforms//*Nature*, 342 (1989), pp. 923-926.

25. González-Blanco L et al. Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: A meta-analysis.// *Schizophr Res*. 2016 Jul;174(1-3):156-160. doi: 10.1016/j.schres.2016.03.018. Epub 2016 Apr 6.

26. Haddad and Wieck, Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management// *Drugs*. 2004;64(20):2291-314

27. Halbreich U. and Kahn L.S., Hyperprolactinemia and schizophrenia: mechanisms and clinical aspects.// *J Psychiatr Pract*. 2003 Sep;9(5):344-53.

28. Zachary S. Hoffer et al.Evidence for the Partial Dopamine-Receptor Agonist Aripiprazole as a First-Line Treatment of Psychosis in Patients With Iatrogenic or Tumorigenic Hyperprolactinemia // *Psychosomatics Volume 50, Issue 4, July–August 2009, Pages 317-324*

29. Holt and Peveler The prevalence of undiagnosed metabolic abnormalities in people with serious mental illness// *J Psychopharmacol*. 2010 Jun;24(6):867-73

30. Ivkovic J. et al. Effect of Brexpiprazole on Prolactin: An Analysis of Short- and Long-Term Studies in Schizophrenia.// *J Clin Psychopharmacol*. 2019 Jan/ Feb;39(1):13-19.

31. Jing-XuChen, Yun-AiSu, Qing-TaoBian, Li-HeWei, Rong-ZhenZhang, Yan-HongLiu, ChristophCorrell, Jair C.Soaes, Fu-DeYang, Shao-LiWang, Xiang-YangZhang. Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose–response study//*Psychoneuroendocrinology*. 2015 Aug;58:130-40.

32. Johnsen et al., Effectiveness of second generation antipsychotics: a systematic review of randomized trials.// *BMC Psychiatry*. 2008 Apr 25;8:31.
33. Jordan et al., The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor.// *Eur J Pharmacol*. 2002 Apr 26;441(3):137-40 .
34. Jørgensen H, Knigge U, Warberg J Involvement of 5-HT1, 5-HT2, and 5-HT3 receptors in the mediation of the prolactin response to serotonin and 5-hydroxytryptophan.// *Neuroendocrinology*. 1992 Mar;55(3):336-43.
35. Kane J.M. et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder.// *J Clin Psychiatry*. 2002 Sep;63(9):763-71.
36. Kasper et al., Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003 Dec;6(4):325-37.
37. Keck P.E. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo.// *J Clin Psychiatry*. 2007 Oct;68(10):1480-9.
38. Keck and McElroy, Aripiprazole: a partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic.// *Expert Opin Investig Drugs*. 2003 Apr;12(4):655-62.
39. Kim S. and Park Y.M. Serum prolactin and macroprolactin levels among outpatients with major depressive disorder following the administration of selective serotonin-reuptake inhibitors: a cross-sectional pilot study.// *PLoS One*. 2013 Dec 2;8(12):e82749. doi: 10.1371/journal.pone.0082749. eCollection 2013.
40. Kishimoto et al., Antipsychotic-induced hyperprolactinemia inhibits the hypothalamo-pituitary-gonadal axis and reduces bone mineral density in male patients with schizophrenia.// *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):385-91.
41. Knegtering H. et al., What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning?// *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Apr;28 Suppl 2:109-23.
42. Korkmaz S, Kuloğlu M, Işık U, Sağlam S, Atmaca M. Galactorrhea during duloxetine treatment: a case report.// *Turk Psikiyatri Derg*. 2011 Fall;22(3):200-1.
43. Lally J, Hyperprolactinaemia in first episode psychosis - A longitudinal assessment.// *Schizophr Res*. 2017 Nov;189:117-125. doi: 10.1016/j.schres.2017.07.037. Epub 2017 Jul 27.
44. Lawler et al. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes.// *Neuropsychopharmacology*. 1999 Jun;20(6):612-27.
45. Lee BH et al. Using aripiprazole to resolve antipsychotic-induced symptomatic hyperprolactinemia: a pilot study.// *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Jun;30(4):714-7. Epub 2006 Mar 29.
46. Lu ML et al., Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole.// *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Dec 12;32(8):1978-81. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.09.016. Epub 2008 Sep 30.

47. Luo, Tao, Liu Qiao-sheng, Yang, Yuan-jian, Wei, Bo. Aripiprazole for the treatment of duloxetine-induced hyperprolactinemia: A case report.// *Journal of Affective Disorders* Volume 250, 1 May 2019, Pages 330-332.
48. Madhusoodanan et al., Hyperprolactinemia associated with psychotropics-a review.// *Hum Psychopharmacol*. 2010 Jun-Jul;25(4):281-9.
49. Marder S.R. et al., Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials.// *Schizophr Res*. 2003 Jun 1;61(2-3):123-36.
50. Meaney et al., Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia.// *Br J Psychiatry*. 2004 Jun;184:503-8.
51. Melkersson, Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients.// *J Clin Psychiatry*. 2005 Jun;66(6):761-7.
52. Meng M. et al. Using aripiprazole to reduce antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of currently available randomized controlled trials.// *Shanghai Arch Psychiatry*. 2015 Feb 25;27(1):4-17. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.215014. Review. Erratum in: *Shanghai Arch Psychiatry*. 2015 Apr 25;27(2):89.
53. Molitch, Medication-induced hyperprolactinemia.// *Mayo Clin Proc*. 2005 Aug;80(8):1050-7.
54. Naidoo et al., Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents.// *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Apr;28 Suppl 2:97-108.
55. Papakořtas et al., Serum prolactin levels among outpatients with major depressive disorder during the acute phase of treatment with fluoxetine.// *J Clin Psychiatry*. 2006 Jun;67(6):952-7.
56. Park YM Serum Prolactin Levels in Patients with Major Depressive Disorder Receiving Selective Serotonin-Reuptake Inhibitor Monotherapy for 3 Months: A Prospective Study.// *Psychiatry Investig*. 2017 May;14(3):368-371. doi: 10.4306/pi.2017.14.3.368. Epub 2017 May 16.
57. Peuskens et al., The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review.// *CNS Drugs*. 2014 May;28(5):421-53.
58. Pigott T.A. et al., Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study.// *J Clin Psychiatry*. 2003 Sep;64(9):1048-56.
59. Potkin S.G. et al., Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder.// *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jul;60(7):681-90.
60. Rittenhouse et al., Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus mediate the serotonergic stimulation of prolactin secretion via 5-HT1c/2 receptors.// *Endocrinology*. 1993 Aug;133(2):661-7.

61. Schlösser R et al. Long-term effects of the substituted benzamide derivative amisulpride on baseline and stimulated prolactin levels.// *Neuropsychobiology*. 2002;46(1):33-40.
62. Schroeder et al. Mirtazapine-induced galactorrhea: a case report.// *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013 Spring;25(2): E13-4.
63. Seeman MV Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs.// *Am J Psychiatry*. 2004 Aug;161(8):1324-33. Review.
64. Semba J., A. Watanabe, S. Kito, et al. Behavioural and neurochemical effects of OPC-14597, a novel antipsychotic drug, on dopaminergic mechanisms in rat brain // *Neuropharmacology*, 34 (1995), pp. 785-791.
65. Shapiro D.A. et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology.// *Neuropsychopharmacology*. 2003 Aug;28(8):1400-11.
66. Shim J.C. et al., 2007 Adjunctive Treatment With a Dopamine Partial Agonist, Aripiprazole, for Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia: A Placebo-Controlled Trial//*the American journal of psychiatry* September 2007 Volume 164 Number 9 Pages 1404-1410.
67. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, Stubbs B, Monaco F, Vieta E, Seeman MV, Correll CU, Carvalho AF. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review.// *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Jun 29;13:757-777. doi: 10.2147/TCRM.S117321. eCollection 2017. Review. PMID: 28721057.
68. Steinhagen CK Normalization of prolactin with aripiprazole in a patient with psychotic depression and a comorbid pituitary microadenoma.// *Psychosomatics*. 2007 Jul-Aug;48(4):350-1.
69. Ströhle A., Holsboer F., Rupprecht R. Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2000. – Vol. 22. – P. 251-256.
70. Szarfman A. et al. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study.// *Pharmacotherapy*. 2006 Jun;26(6):748-58.
71. Tewksbury A. and Olander A. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia.// *Ment Health Clin*. 2016 Jun 29;6(4):185-190.
72. Torre D.L. and Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia// *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Oct;3(5):929-51'
73. Tuplin EW and Holahan MR Aripiprazole, A Drug that Displays Partial Agonism and Functional Selectivity.// *Curr Neuropharmacol*. 2017 Nov 14;15(8):1192-1207.
74. Urban JD et al. Aripiprazole has functionally selective actions at dopamine D2 receptor-mediated signaling pathways.// *Neuropsychopharmacology*. 2007 Jan;32(1):67-77. Epub 2006 Mar 22.
75. Yasui-Furukori, Norio MD, PhD*; Furukori, Hanako MD, PhD*†; Sugawara, Norio MD, PhD*‡; Fujii, Akira MD, PhD*; Kaneko, Sunao MD, PhD Dose-Dependent Effects of Adjunctive Treatment With Aripiprazole on Hyperprolactinemia Induced by Risperidone in Female Patients With

Schizophrenia // Journal of Clinical Psychopharmacology: October 2010 - Volume 30 - Issue 5 - p 596-599

76. Ying Qiao, Fuzhong Yang, Chunbo Lia, Qian Guo, Hui Wena, Suoyu Zhub, Qiong Ouyang, Weid Shend, Jianhua Sheng. Add-on effects of a low-dose aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone or paliperidone. // Psychiatry Research Volume 237, 30 March 2016, Pages 83-89.

77. Wang ZM et al. Frequency of hyperprolactinemia and its associations with demographic and clinical characteristics and antipsychotic medications in psychiatric inpatients in China. // *Perspect Psychiatr Care*. 2014 Oct;50(4):257-63. doi: 10.1111/ppc.12050. Epub 2013 Nov 20.

78. Wieck A. and Haddad P.M. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. // *Br J Psychiatry*. 2003 Mar;182:199-204.

79. Zwanzger P., Eser D., Aicher S., Schüle C. et al. Effects of alprazolam on cholecystokinin-tetrapeptide-induced panic and hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity: a placebo-controlled study // *Neuropsychopharmacology*. – 2003. – Vol. 28. – P. 979-984.

80. Буланов В.С., Горобец Л.Н., Литвинов А.В. Синдром нейролептической гиперпролактинемии у больных с параноидной шизофренией и его коррекция каберголином. // *Современная терапия психических расстройств*. – 2016. – №1. – С.17-23.

81. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // *журнал неврологии и психиатрии*. – 2010. – №10. – С.85-93.

82. Павлова Т.А., Горобец Л.Н., Доровских И.В., Маджанова Е.Р. Изменение уровня пролактина в крови у пациентов с паническим расстройством при монотерапии пароксетином, кломипрамином и сочетанной терапии пароксетином и перициaziном // *Современная терапия психических расстройств*. – 2019. – №2. – С.9-16.

83. Попова Е.В., Тиньков А.А., Никоноров А.А. и др. Влияние пролактина на иммунитет при стрессе // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2016. – №1. – С. 14-19.

84. Хасанова Д.Р., Вагапова Г.Р., Житкова Ю.В. и др. Некоторые особенности секреции пролактина у больных с паническими атаками различной тяжести // *Неврологический вестник*. – 2004. – Т. 36, вып. 1 – 2. – С. 53-58.

Нейролептические метаболические нарушения как побочный эффект антипсихотиков нового поколения

*Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М., Литвинов А.В.,
Иванова Г.П., Поляковская Т.П.*

Введение

В современной психиатрической практике нейролептики, активно используемые для лечения психозов, при прямом положительном терапевтическом эффекте имеют ряд клинически значимых и неблагоприятных для здоровья пациентов побочных эффектов, среди которых метаболические нарушения (МН) занимают значительное место [1, 2, 4, 8, 102]. Нарушения метаболизма, возникающие у психически больных в процессе терапии антипсихотиками нового поколения (АНП), имеют различную степень выраженности от малозаметных, субклинических проявлений в виде транзиторного повышения уровня глюкозы, холестерина, триглицеридов в крови, незначительной прибавки массы тела (МТ), отечности, краткосрочных периодов артериальной гипертензии до отдельных выраженных клинических признаков, которые у части пациентов могут сочетаться и объединяться в рамках метаболического синдрома (МС) (по версии IDF 2006) [3].

Клиническая значимость данных нарушений не вызывает сомнений. Они могут значительно ухудшать качество жизни пациентов, приводить к нарушению режима терапии, а также способствовать развитию таких тяжелых соматических заболеваний, как гипертоническая болезнь, ИБС, атеросклероз и сахарный диабет [7, 10]. Около 60% смертельных случаев у психически больных связано с сердечно-сосудистой патологией, что в два раза выше по сравнению с популяцией в целом [19]. Приведенный анализ литературных данных о различных аспектах МН, возникающих у больных в процессе терапии АНП, безусловно, будет полезен практическим врачам для оптимизации оказания помощи таким пациентам, а также поможет в выборе адекватных, индивидуальных, эффективных методов и алгоритмов лечения [3].

ИЗМЕНЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ АВП

Первый из АВП, клозапин, нашел широкое применение в психиатрической практике с 70-х годов XX столетия. Данный препарат является высокопотентным нейролептиком, особенно в случае терапии резистентных

форм шизофрении, что позволяет ему сохранять свою позицию, несмотря на значительную частоту развития МН при его применении. МН, связанные с приемом клозапина, описаны многими авторами и сводятся к проблемам повышения МТ и развития нейролептического ожирения, дислипидемии, нарушения толерантности к углеводам и случаям развития сахарного диабета 2 типа.

Исследование пациентов с резистентными формами шизофрении и шизоаффективным расстройством, принимавших клозапин, показало, что спустя 16 недель терапии у 38% пациентов отмечалось значительное увеличение МТ, а у 29% больных увеличение МТ было более умеренным. При этом клинический эффект по значениям шкалы BPRS были выше у пациентов со значительной прибавкой МТ [56]. Двумя годами позже [94] при исследовании 82-х пациентов, принимающих клозапин, не было обнаружено достоверной корреляции повышения МТ и клинического эффекта, а увеличение МТ более интенсивно происходило в течение первого года терапии. Сходные результаты были получены в 1996 г. при проведении рандомизированного двойного слепого исследования [20], которое показало, что МТ в течение первого года приема клозапина увеличивалась более чем на 7% по сравнению с фоновыми значениями, тогда как терапия галоперидолом вызывала повышение МТ на 1%. При этом каких-либо корреляций повышения МТ с негативной или позитивной симптоматикой выявлено не было.

Попытка оценить не только динамику изменений МТ, но и выявить факторы предикции ее повышения при терапии клозапином была предпринята в 1998 г [34]. При этом было выявлено, что у женщин за 37 мес. терапии индекс массы тела (ИМТ) увеличился с 23,2 кг/м² до 29,1 кг/м² ($p=0,001$), а индекс соотношения талии к бедрам (ОТБ) к концу терапии соответствовал 0,83. У мужчин спустя 39 мес. ИМТ увеличился с 26,4 кг/м² до 29,7 кг/м² ($p < 0,001$), а индекс ОТБ составлял 0,93. Кроме этого, с помощью множественного регрессионного анализа была выявлена взаимосвязь увеличения МТ с изначальным весом до терапии, дозой клозапина и уменьшением употребления никотина.

По данным другого исследования [17], терапия клозапином в течение 12 месяцев приводила к повышению МТ у 70% пациентов, а среднее ее повышение составляло 7,5 кг. Более значительное повышение МТ отмечалось у мужчин по сравнению с пациентками. Также было выявлено, что более чем в 15% случаев повышение МТ было непосредственно связано с увеличением количества потребляемой пищи.

В натуралистическом исследовании [43], в течение 5 лет с 6-месячным интервалом измерялась МТ и оценивались лабораторные показатели у 82-х амбулаторных больных шизофренией и шизоаффективным психозом, получавших клозапин. В процессе лечения статистически значимое нарастание МТ продолжалось до 46-го месяца терапии. При этом увеличение МТ положительно коррелировало с увеличением в плазме крови уровня триглицеридов.

Результаты широкомасштабного исследования данных научных публикаций за период с 1975 по 2006 г.г., касающихся проблем влияния АВП на изменение МТ у больных с психическими расстройствами, указывают на повышении МТ (от 4 до 10 кг) в процессе терапии такими препаратами, как клозапин и оланзапин [78].

Данные по применению рисперидона также показали наличие МН, развивающихся в процессе терапии этим препаратом. В одном из крупных мультицентровых сравнительных исследований [83] было выявлено, что прибавка МТ при терапии рисперидоном отмечалась у 26-38%, что значительно превышало подобные показатели при терапии галоперидолом. Кроме того, была выявлена дозозависимость прибавки МТ. Другое ретроспективное исследование [87] показало, что пациенты, лечившиеся рисперидоном в среднем 112 недель, обнаруживали увеличение МТ на 1,7 кг. Применение рисперидона в детской и подростковой психиатрии также сопровождалось проблемами метаболического характера. Так, в 2000 г. в одной научной работе [66] в течение 6 мес. исследовали изменения МТ у детей и подростков, принимающих рисперидон. Группа сравнения была представлена 33 пациентами, принимавшими традиционные нейролептики (АПП). По истечении 6 мес. повышение МТ у пациентов, принимающих рисперидон, составило 78% случаев против 24% случаев при терапии АПП. Терапия рисперидоном сопровождалась повышением МТ более чем на 7% по сравнению с фоновыми значениями. Данное побочное действие препарата наблюдалось в течение первых 2 мес. терапии, и по истечении 6 мес. исследования повышение МТ также продолжалось без образования эффекта плато. Интересные данные, которые показали не только динамику увеличения МТ на фоне приема рисперидона, но и возможные пути коррекции, были представлены в результате исследования 39 пациентов с задержкой умственного развития, принимающих рисперидон. Среднее увеличение МТ составило 8,3 кг за 2 года терапии. В дальнейшем 20 из обследованных пациентов ограничили в калорийности принимаемой пищи, что привело к снижению МТ в среднем на 0,1 кг в мес., а 17 пациентов, питающихся без изменения диеты, обнаружили повышение МТ в среднем на 0,4 кг в мес. в течение последующих 2 лет. Кроме этого было выявлено отсутствие дозозависимого эффекта повышения МТ [27]. В другом исследовании было показано, что на фоне терапии рисперидоном у больных отмечалось увеличение МТ, а также были выявлены определенные предикторы, влияющие на фармакогенную прибавку массы тела (ФПМТ), такие как молодой возраст, изначально низкий вес, положительный терапевтический эффект и линейная зависимость прибавки МТ от дозы препарата [55]. В пятилетнем натуралистическом исследовании психотических пациентов, получающих рисперидон, ФПМТ наблюдалась у 40,2% пациентов. При этом была выявлена связь с изначально низким весом ($\beta = -0,2\%$; $p = 0,02$). Те пациенты, у которых в начале терапии уже отмечалась избыточная МТ, за 5 лет приема рисперидона обнаружили ФПМТ в среднем на $4,7 \pm 1,6$ кг. Кроме того, в этой

группе отмечалась общая тенденция к увеличению МТ после 2-х лет приема препарата [76].

Использование пролонгированной (LAR) формы инъекционного рисперидона, также сопровождалось рядом МН. Данная проблема была освещена в анализе международной базы данных по медицинским исследованиям (MEDLINE EMBASE) с 1994 по 2006 г.г., где было выявлено, что терапия, проведенная с использованием инъекционного пролонгированного рисперидона, сопровождалась увеличением МТ на 1-2 кг в короткие сроки [74]. Несколько отличающиеся данные были получены в открытом 6-месячном исследовании эффективности и безопасности пролонгированного инъекционного рисперидона, при этом исследователи не выявили наличие значимого повышения МТ [95].

Анализ научных данных показал, что терапия оланзапином сопровождается значительными МН и в частности повышением МТ. Так, в одной из работ авторами было выявлено увеличение МТ до 12% при терапии оланзапином [13]. В другой работе [29] было отмечено более значимое повышение МТ у пациентов, принимающих оланзапин, в сравнении с группой пациентов, принимавших рисперидон (прибавка в среднем составила 450 г в неделю). МТ увеличилась на 7% более чем у 25% больных, принимавших оланзапин, и у 12% больных, получавших рисперидон на протяжении 8-недельного исследования. При этом увеличение МТ более чем на 20% отмечалось у 3% пациентов, получавших оланзапин, и ни у одного в группе рисперидона. Более того, отмечалось, что увеличение МТ в группе оланзапина наблюдалось независимо от исходной величины ИМТ, в то время как в группе рисперидона оно в основном фиксировалось у больных с исходно низким ИМТ. Сходные данные получены в другом исследовании [86], где увеличение МТ в группе оланзапина составляло 17,3%, а в группе рисперидона – 11,3% от фоновых значений. При этом ИМТ в группе оланзапина увеличился с 24,3 (95% CI=22,8-25,7), до 28,2 (95% CI=26,7-29,7), а в группе рисперидона с 23,9 (95% CI=22,5-25,3) до 26,7 (95% ДИ=25,2-28,2). Длительная терапия оланзапином пациентов, страдающих шизофренией и принимающих препарат в среднем около 22 мес., также сопровождалась повышением МТ, но имела некоторые особенности. За период приема препарата у 66,7% пациентов отмечалось увеличение МТ более чем на 7 % по сравнению с исходными значениями. Среднее увеличение МТ за весь период составило 9,2 кг: в течение одного года – 7,7 кг, в течение второго года – 1,7 кг. Кроме этого было отмечено, что наиболее интенсивно МТ увеличивалась у пациентов с исходно низким ИМТ [40]. Ретроспективное исследование краткосрочной терапии оланзапином и кветиапином, показало, что спустя две недели терапии МТ пациентов принимающих оланзапин увеличилась в среднем на 3,8 кг, а у пациентов, принимающих кветиапин, отмечалось увеличение на 0,03 кг. При этом в группе оланзапина ИМТ увеличился в среднем на 1,3 кг/м², а в группе кветиапина – на 0,2 кг/м². После учета фоновых показателей МТ, существенных различий между группами

в МТ и ИМТ отмечено не было. Изменения ИМТ достоверно коррелировали с фоновыми показателями в группе женщин, принимающих кветиапин [81]. В 26-недельном рандомизированном, двойном слепом сравнительном исследовании, проведенном среди пациентов, принимавших оланзапин и арипипразол, были получены следующие данные: в группе пациентов, принимающих оланзапин, отмечалось клинически значимое увеличение МТ к 26-й неделе терапии: 37% против 14% ($p < 0,001$) при терапии арипипразолом. Статистически значимые различия в среднем изменении МТ между группами проявлялись уже с первой недели приема препаратов и сохранялись в дальнейшем. К 26-й неделе исследования среднее увеличение МТ у пациентов при терапии оланзапином составляло 4,23 кг, тогда как в группе арипипразола отмечалась снижение МТ на 1,37 кг ($p < 0,001$) [68]. Несколько позже при проведении рандомизированного плацебо-контролируемого исследования оланзапина [45], где материалом исследования являлись пациенты, принимающие оланзапин до 1 года, было выявлено что ИМТ в группе оланзапина в среднем за период терапии увеличился с $28,8 \pm 6,2$ кг/м² на $7,9 \pm 10,8$ кг/м² ($p < 0,001$) и соответствовал $31,0 \pm 6,1$ кг/м². При этом отмечалась корреляция фонового ИМТ с окончательным ИМТ ($R(S) = 0,32$, $p < 0,001$). Kinon V.J., Kaiser C.J. и соавт. (2005) провели ретроспективный анализ у пациентов с диагнозом шизофрении и шизоаффективного расстройства, которые принимали оланзапин в течение 52 недель. Пациенты были разделены на 2 основные группы в зависимости от МТ, накопленной в течение первых 6 недель лечения оланзапином: 1 – пациенты, которые обнаружили ФПМТ 7% и более от исходной МТ (быстрое увеличение МТ – группа БУМ, и 2 – пациенты, у которых снизилась МТ или она не изменялась (группа незначительного увеличения веса – НУМ). Результаты показали, что у 15% пациентов наблюдалось быстрое увеличение массы (БУМ группа), в то время как у 85% пациентов ФПМТ происходила медленно или вообще не отмечалась (группа НУМ). В группе БУМ МТ увеличилась в среднем на 4% от фоновых значений (примерно 1,8-3,15 кг) в течение первых 2-х недель лечения оланзапином. Кроме того, пациенты в группе БУМ были моложе, имели более низкий фоновый ИМТ, чаще сообщали об увеличении аппетита и обнаружили более выраженный клинический эффект по сравнению с пациентами в группе НУМ. В течение 52 недель у пациентов в группе БУМ МТ значительно увеличилась и достигла плато на 38 неделе по сравнению со средним увеличением МТ, которое наблюдалось у пациентов в группе НУМ. В другом [47] двойном слепом плацебо-контролируемом 8-недельном исследовании подростков в возрасте от 6 до 14 лет принимающих оланзапин, было выявлено повышение МТ в группе оланзапина на $3,37 \pm 2,16$ кг и в группе плацебо на $0,67 \pm 0,67$ кг. Данные по исследованию пациентов старше 65 лет, страдающих деменцией и принимающих оланзапин, показали, что у пациентов с изначально низким или нормальным ИМТ повышение МТ было достоверно выше, чем у больных с ИМТ более 25 кг/м² [61, 63]. Исследование взаимосвязи дозировок оланзапина, возраста

пациентов и повышения МТ выявило наличие отрицательной связи между возрастом и повышением МТ ($p=0,01$). Кроме того, было установлено, что с увеличением возраста на протяжении каждых 10 лет отмечалось уменьшение МТ в среднем на 0,6 кг за 12 недель терапии. При этом оланзапин оказывал дозозависимый эффект на МТ ($p<0,0001$) [90].

По сравнению с представленными выше нейролептиками нового поколения кветиапин вызывает умеренное краткосрочное повышение МТ [9, 85]. В другом случае при проведении 6-недельного клинического исследования было выявлено, что среднее увеличение МТ составило 2,08 кг [48]. Аналогичные данные были получены в 8-недельном сравнительном исследовании кветиапина и рисперидона. Средняя прибавка МТ в группе кветиапина составляла 2,33 кг, а в группе рисперидона – 2,06 кг [104]. Анализ обобщенных данных по применению кветиапина (674 пациента) при длительном лечении (свыше 208 недель) показал умеренный потенциал увеличения МТ в основном в течение первых 26 недель ($3,2 \pm 6,88$ кг), затем на 52 неделе – ($3,4 \pm 8,6$ кг), на 208 неделе – ($4,9 \pm 11,89$ кг) [83]. В CATIE исследовании [59] обнаружили, что по влиянию на МТ кветиапин сходен с рисперидоном (среднее увеличение МТ составило $0,5 \pm 0,4$ и $0,36 \pm 0,4$ кг соответственно), тогда как терапия оланзапином была связана с большей прибавкой МТ ($4,2 \pm 0,4$ кг). При проведении рандомизированного 12-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования кветиапина у 403 пациентов с биполярным расстройством обнаружили увеличение МТ в группе кветиапина на 9,1% в отличие от 1,5% при приеме плацебо [96]. Данные, приведенные при исследовании 352 пациентов с шизофренией [16], принимавших кветиапин в течение 52-х недель, показали среднее увеличение МТ к концу исследования на 2,5 кг. В целом у 37% пациентов отмечалась ФПМТ, при этом обнаруживалась обратно пропорциональная связь с фоновым ИМТ в этой когорте. У пациентов, получавших <200 мг/сут. кветиапина, среднее увеличение МТ составило 1,54 кг по сравнению с 4,08 кг при дозировках 200–399 мг/сут., 1,89 кг – от 400 до 599 мг/день и 3,57 кг при дозировках от 600 мг/день и более. Анализ лонгитудинальных исследований изменений МТ показал, что основная прибавка МТ ($>60\%$) происходила в течение первых 12 недель лечения кветиапином, подвергаясь небольшим изменениям после 6 месяцев [22]. Исследование влияние низких доз кветиапина, не более 100-200 мг/сутки на изменения МТ выявило следующую динамику повышения массы тела: $0,2 \pm 0,2$ кг ($p=0,335$) за 1 мес., $2,5 \pm 0,56$ кг ($p<0,001$) за 6 мес. и $4,76 \pm 1,0$ кг ($p<0,001$) за 12 месяцев [23, 100].

В отличие от оланзапина и клозапина применение сертиндола в меньшей степени сопряжено с проблемой увеличения МТ. Это подтверждают данные обзора, проведенного Lewis R. и соавт. (2005), который включил в себя три клинических исследования (одно плацебо-контролируемое и два сравнительных) с участием 1104 пациентов. В процессе 8-недельного исследования было выявлено статистически значимое увеличение МТ у

пациентов, принимающих сертиндол в дозировке 20 мг. Оно составило в среднем 3,3 кг, тогда как в группе плацебо среднее увеличение МТ соответствовало 0,8 кг ($p < 0,05$). В другом 6-недельном сравнительном исследовании к концу 6 недели у пациентов, принимающих сертиндол, МТ статистически значимо увеличивалась от 1,3 кг до 1,9 кг в отличие от показателей МТ, зафиксированных при приеме галоперидола (-0,1 кг). Сходные данные были приведены в другой работе [62], где было указано на наличие значимого повышения МТ при применении сертиндола по сравнению с плацебо и галоперидолом. В то же время другое исследование указывает на наличие умеренного повышения МТ в ходе контролируемых клинических исследований сертиндола [91]. Так, в одном из открытых рандомизированных исследований 261 пациента, принимавших сертиндол и рисперидон, анализ динамики повышения МТ показал, что после 12 недель терапии МТ увеличилась на 1,3 и 1,1 кг; после 36 недель – на 2,2 и 2,0 кг. От исходного уровня до конечной оценки (до 60 недель) МТ увеличилась на 1,8 и 1,7 кг соответственно. Аналогичные соотношения отмечались у пациентов с ФПМТ (для сертиндола – 17%, для рисперидона – 16%) [32]. В открытом натуралистическом исследовании [5] получены данные о динамике антропометрических показателей у больных при терапии сертиндолом, которые выявили определенные закономерности. Так, фоновые показатели ИМТ в целом в 8% случаев соответствовали дефициту МТ, в 52% – нормативному диапазону и в 40% случаев отмечались избыточная МТ и ожирение. Причем у 36% пациентов ИМТ соответствовал избыточной МТ и в 4% случаев – III степени ожирения. После 1 месяца терапии у 57,3% пациентов отмечалась прибавка МТ (средние значения составили $2,5 \pm 0,56$ кг). Количество больных с нормальной МТ в этот период возросло до 60% (за счет повышения МТ у больных с его дефицитом), не приводя к изменению долей пациентов с избыточной МТ и ожирением. Ко 2 этапу (через 2 месяца терапии) количество больных с нормальным весом снизилось до 48%, у 11,7% пациентов диагностировалось ожирение II степени, у 8% – ожирение III степени и у 32,3% ИМТ соответствовал избыточному (> 25 кг/м²). Эти тенденции наблюдались на фоне ФПМТ, которая в среднем составила $2,11 \pm 0,7$ кг. К 6 месяцам лечения доля пациентов с нормальным весом составляла 57%, с избыточной МТ – 33% и с ожирением – 10% на фоне средней прибавки МТ со 2-й по 6-й месяцы терапии в пределах $2,2 \pm 0,4$ кг. Следует подчеркнуть, что средние значения ИМТ у больных находились в нормативном диапазоне и статистически значимо не различались на протяжении всего курса терапии ($23,11$ кг/м²; $23,7$ кг/м²; $23,7$ кг/м²; $24,2$ кг/м² – соответственно этапам).

Исследование влияния АВП сульпирида на повышение массы тела показало, что воздействие препарата на H₁-гистаминовые рецепторы приводило к увеличению потребности в углеводах и повышению массы тела [6]. Данное предположение подтверждается исследованием пациентов с шизотипическим расстройством, принимающих сульпирид в дозе от 50 до 600 мг в сутки, их состояние оценивалось на 7, 14, 28, 42 и 56 день лечения. При

этом наблюдалась тенденция к постепенному увеличению массы тела и к концу курса терапии у 5 (11,9%) пациентов прибавка массы тела превышала 5 кг [7]. Другим АВП, имеющим химическое сродство с сульпиридом, является амисульприд. Большинство авторов указывают на то, что амисульприд незначительно влияет на массу тела. Это отражено в мета-анализе 11 исследований с общим количеством пациентов 1422 чел., которые находились на терапии амисульпридом. В результате было выявлено, что спустя 10 недель терапии амисульпридом в средней дозировке 400 мг в сут., увеличение массы тела в среднем составило 0,80 кг (n=874), а среднее увеличение массы тела после 1 года терапии – 1,4 кг (n=548) [57]. В исследованиях, проведенных в отделении психиатрической эндокринологии МНИИ психиатрии было также установлено, что амисульприд вызывает небольшое повышение массы тела, однако с учетом гендерного фактора были выявлены следующие особенности: в группе мужчин наблюдалось повышение массы тела на этапах 12 мес. и 18 мес. терапии, но оно не достигало уровня ФПМТ, тогда как в группе женщин на этих этапах прибавка массы тела соответствовала уровню фармакогенной (8,14%) [3].

По данным ряда исследований, терапия зипрасидоном не вызывает значимых повышений МТ [11, 96, 22]. Повышение МТ при терапии зипрасидоном сопоставимо с таковым при терапии галоперидолом [46]. Также надо отметить, что перевод пациентов с терапии клозапином и оланзапином на терапию зипрасидоном приводит к снижению массы тела [28]. Аналогичные данные были приведены Montes J.M. и соавт. (2007). В их исследование было включено 84 пациента с шизофренией у которых на фоне предшествующей нейролептической терапии клозапином и оланзапином происходило повышение массы тела. После перевода пациентов на зипрасидон, спустя 6 мес. отмечалось значимое снижение МТ в среднем на 5,1 кг от фоновых значений, а ИМТ – на 1,6 кг/м². Та же тенденция отмечается в процессе длительной терапии пациентов зипрасидоном (58 нед.) после их перевода с оланзапина, рисперидона и АПП, было выявлено значительное снижение МТ, в группе оланзапина на 9,8 кг и в группе рисперидона – на 6,9 кг, кроме этого отмечалась нормализация липидного профиля. В группах пациентов, ранее принимающих терапию АПП, значимых различий после перевода на зипрасидон выявлено не было [97].

Согласно данным научной литературы, влияние арипипразола на метаболические показатели сходно с таковыми у зипрасидона. По результатам краткосрочных исследований, включавших 932 больных на терапии арипипразолом, 201 больного на терапии галоперидолом и 416 больных, принимающих плацебо, были получены следующие результаты: у 8% пациентов принимающих арипипразол МТ повышалась более 7% от изначальной, а среднее увеличение МТ при применении всех дозировок составило 0,71 кг и значимо не отличалось от группы галоперидола (0,56 кг) [65]. В другом более длительном исследовании было выявлено, что к концу 52-й недели среднее повышение МТ при терапии оланзапином составляло 2,54 кг в

отличие от 0,04 кг при терапии арипипразолом ($p < 0,001$) [24]. При проведении краткосрочного плацебо-контролируемого исследования влияния арипипразола на детей и подростков с аутизмом, были использованы фиксированные дозировки арипипразола – 5, 10 и 15 мг. По окончании 8 недель увеличение МТ в группе плацебо составляло +0,3 кг; при дозировках арипипразола 5 мг/день – 1,3 кг; 10 мг/день – 1,3 кг и 15 мг/день – 1,5 кг. Различие между показателями у пациентов, принимающих плацебо и арипипразол, было статистически значимым ($p < 0,05$) [64].

В настоящее время за рубежом проводятся клинические испытания новых АВП – луразидона и азенапина. Данных по исследованию влияния этих нейролептиков на метаболические показатели пока недостаточно, чтобы сделать вывод об их преимуществе по сравнению с вышеописанными препаратами в отношении формирования МН.

Луразидон, как и большинство АВП является антагонистом D_2 - и серотониновых 5-НТ(2А)-рецепторов, а также частичным агонистом 5-НТ(1А). Кроме того, имеет большее сродство к 5-НТ(7) подтипу рецепторов, чем другие АВП. Краткосрочные клинические исследования показали эффективность луразидона при терапии острой шизофрении, в дозах 40 и 80 мг/сут. При этом наиболее частые побочные эффекты – тошнота, рвота, акатизия, головокружение и седация с минимальным увеличением риска развития МС [21].

В клиническом обзоре литературы по исследованию луразидона было отмечено, что с учетом профиля безопасности данного препарата, а именно – отсутствием влияния на МТ и метаболические показатели, а также увеличения интервала QT и других сердечно-сосудистых негативных проявлений, луразидон может с успехом использоваться у пациентов с шизофренией, которые имеют избыточный вес или страдают заболеваниями эндокринной системы (сахарный диабет, дислипидемия и др.), либо сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [50].

Азенапин так же относится к АВП и по рецепторной активности является антагонистом 5-НТ_{2А}-, D_2 -, H_1 - и α -1-адренорецепторов. Этот препарат в меньшей степени вызывает повышение МТ, чем оланзапин, однако обладает сходной способностью вызывать гиперпролактинемия [25].

В обзоре пяти исследований, касающихся безопасности, эффективности и спектра побочных эффектов азенапина при лечении биполярного расстройства, после 40 недель лечения азенапином у 31% пациентов наблюдалось клинически значимое повышение МТ, по сравнению с 55% принимающих оланзапин [39].

Представление о различном влиянии антипсихотиков на повышение МТ можно получить, анализируя прямые сравнительные исследования, касающиеся этой проблемы. Allison D.B. и соавт. (1999) провели мета-анализ 81 исследования по оценке влияния АПП (хлорпромазин, галоперидол, флуфеназин, трифлуоперазин, перфеназин, молиндон, тиоридазин) и АВП (клозапин, оланзапин, рисперидон, zipрасидон) на МТ. Анализ проводил-

ся после 10-ти недель терапии. Прием практически всех нейролептиков сопровождался повышением МТ, при этом у АВП оно было выражено в значительно большей степени, чем у АПП. АП отличались между собой по степени повышения МТ. Среднее повышение МТ через 10 недель при терапии клозапином составило 4,45 кг, оланзапином – 4,15 кг, рисперидоном – 2,1 кг, галоперидолом – 1,08 кг, зипрасидоном – 0,6 кг. Таким образом, наиболее выраженная прибавка МТ была связана с приемом клозапина и оланзапина. При исследовании базы данных MEDLINE с 1966 г. по 2000 г. по применению АВП и их влияния на МТ выявили следующие особенности: терапия оланзапином сопровождалась повышением МТ в среднем на 2,3 кг в мес., клозапином – на 1,7 кг в мес., кветиапином – на 1,8 кг в мес. Более умеренное повышение МТ наблюдалось при применении рисперидона – 1 кг в мес., а минимальное – при использовании зипрасидона (0,8 кг в мес.). Нарастание МТ происходило у большинства пациентов в первые 12 недель терапии. В группу риска были включены больные с низким фоновым ИМТ [99]. Другой автор [92] в аналогичном исследовании выявил, что наибольшее повышение МТ было связано с применением клозапина по сравнению с оланзапином и кветиапином. Низким риском повышения МТ обладают рисперидон, сертиндол и амисульприд. Терапия зипрасидоном не обнаруживала связи с повышением МТ. В ретроспективном исследовании пациентов с расстройствами шизофренического спектра принимающих АВП и «классические» нейролептики было показано, что увеличение массы тела должно рассматриваться как общий побочный эффект АВП (клозапин, рисперидон, сульпирид). Среднее увеличение веса (3,1; 1,5; 1,9 кг соответственно) было значительно выше, чем у пациентов, получавших «классические» нейролептики (в среднем 0,0-0,5 кг) [98]. В одном из сравнительных исследований клозапина, оланзапина, рисперидона и галоперидола было выявлено, что среднее увеличение МТ в группе клозапина составляет 6,3% (4,2±4,7 кг), в группе оланзапина – 7,1% (5,4±4,6 кг), в группе рисперидона – 2,8% (2,3±2,8 кг) и в группе галоперидола – 0,3% (0,2±0,2 кг) после 14 недель лечения. Статистически значимым было увеличение ИМТ в группах клозапина и оланзапина по сравнению с галоперидолом. Значимая корреляция отмечалась между увеличением МТ и клиническим эффектом для оланзапина ($p < 0,0003$) и клозапина ($p < 0,02$), но не для рисперидона и галоперидола [30]. При проведении сравнительного краткосрочного исследования оланзапина, рисперидона, кветиапина и галоперидола частота повышения МТ при лечении оланзапином составляла (74,5%), рисперидоном (53,4%), галоперидолом (40%). Та же последовательность отмечалась и в отношении ФПМТ: оланзапин (45,7%), рисперидон (30,6%) и галоперидол (22,4%) [14].

По данным исследований, проведенных в отделении психонейроэндокринологии МНИИ психиатрии, достоверно чаще и с большей интенсивностью повышение ИМТ в течение первого месяца наблюдается у больных при купирующей терапии АВП и галоперидолом. К 3-4 неделе терапии

олазапином и клозапином повышение МТ наблюдается у подавляющего большинства больных (78% и 92% соответственно); при терапии рисперидоном, кветиапином и галоперидолом прибавка МТ отмечается примерно у половины больных и лишь у 9% пациентов при терапии амисульпридом. Однако лишь в единичных случаях краткосрочная купирующая терапия приводит к ФПМТ, либо более значительной прибавке МТ, что согласуется с большинством зарубежных исследований [3].

В одной из работ [12] было проведено исследование влияние АВП на метаболизм, а именно, повышение МТ, гипергликемию, дислипидемию, при этом получилась определенная последовательность препаратов по убыванию их влияния на вышеуказанные параметры метаболизма: оланзапин > кветиапин > рисперидон > zipрасидон = арипипразол. В наших исследованиях получены данные по частоте встречаемости и степени выраженности повышения МТ в процессе длительной терапии АВП. По степени убывания влияния на указанные показатели препараты можно расположить следующим образом: клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, амисульприд (Горобец Л.Н., 2005). Двухэтапное исследование, изменение МТ и других метаболических параметров у пациентов принимающих оланзапин, рисперидон и кветиапин, показало, что на 12-й и 52-й недели терапии, ФПМТ была выявлена в группе кветиапина в 29% и 50% случаев, в группе оланзапина – 59,8 и 80%, в группе рисперидона – 32,5 и 57,6% случаев. Прирост МТ был следующим: 7,0 ($\pm 0,5$) и 10,9 ($\pm 0,85$) кг для оланзапина, 3,9 ($\pm 0,5$) и 6,3 ($\pm 0,9$) кг, для рисперидона и 3,6 ($\pm 0,5$) и 5,4 ($\pm 0,8$) кг для кветиапина. Исходя из критериев МС, он был диагностирован у 51 пациента (22 при оланзапине, 18 при кветиапине и 11 при рисперидоне) [76].

Практически ежегодно синтезируются и включаются в клинические исследования новые АВП, при этом наблюдается общая направленность к минимизации побочных проявлений, в том числе и метаболического характера. Так в 6-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, которое было проведено с целью определения эффективности и безопасности луразидона при лечении шизофрении, было установлено, что луразидон в дозах 20, 40, 80, 120 и 160 мг/сут. был сопоставим с плацебо по влиянию на МТ и изменению метаболических параметров углеводного и липидного профиля. По своей безопасности луразидон превосходит такие нейролептики, как галоперидол, оланзапин и кветиапин [26].

В обзоре, посвященном изучению различных аспектов нейролептической терапии АВП, используемых врачами первичного звена, показано, что оланзапин имеет высокий риск увеличения МТ и развития гипергликемии; кветиапин и рисперидон – средний риск, в то время как арипипразол, азеннапин, луразидон и zipрасидон характеризуются низким риском формирования указанных побочных эффектов [42].

С помощью Кохрейновского центрального регистра контролируемых исследований, а также базы данных: MEDLINE, CINAHL и EMBASE был проведен анализ клинических исследований азеннапина, луразидона

по оценке их влияния на МТ. В краткосрочных испытаниях (менее 12 недель) по сравнению с плацебо частота ФПМТ была статистически значима ($p < 0,05$) для азенепина. Влияние луразидона на МТ не являлось статистически значимым. Среднее повышение МТ по сравнению с плацебо было статистически значимо ($p < 0,001$) у азенепина (3 исследования; $n=751$; $+1,16$ кг), а также луразидона (5 исследований; $n = 999$; $+0,49$ кг). Данные долгосрочных исследований были доступны только для азенепина. Они показали статистически значимое ($p < 0,001$) повышение МТ по сравнению с плацебо при использовании азенепина – 3 исследования ($n=311$; $+1,3$ кг) [33].

Таким образом, обобщая изложенные литературные данные можно сделать вывод, что АВП в разной степени влияют на массу тела. Представленную когорту АВП можно разделить на препараты с высоким риском повышения массы тела (клозапин, оланзапин), средним риском (рисперидон, кветиапин) и низким риском (азенапин, сульпирид, амисульпирид, арипипразол, zipрасидон, луразидон). Используя эти данные в практической психиатрии, имеется возможность минимизировать проблему избыточной массы тела и ожирения путем дифференцированного назначения АВП у больных с психическими расстройствами.

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Первое сообщение о гипергликемии (ГГ), связанной с приемом клозапина, было сделано в 1994 г. Kamran A. Несколько позже был описан случай кетоацидоза, ассоциированного с клозапином [53]. В 1997 г. было описано 4 случая, в которых прием клозапина был связан с впервые возникшем диабетом и утяжелением ранее существующего заболевания. У двоих пациентов при этом не было отягощения по анамнезу, двое других ранее страдали сахарным диабетом, который к началу исследования был хорошо компенсирован. Примечательно, что оба больных заменили свой первоначальный оральный гипогликемический препарат на инсулин, а один пациент вернулся к приему исходного гипогликемического препарата после отмены клозапина [10]. По данным различных исследований, при терапии клозапином в 30,5% случаев у пациентов развивался ИНСД, кроме этого у части пациентов развивались кетоацидоз и ГГ [10, 18, 20, 31, 49, 52, 54, 56, 94]. Так же есть сообщение о предрасположенности представителей афро-американской расы к развитию клозапин-ассоциированного диабета (7 случаев из 9). В 4 случаях отмечалась семейная наследственность, в двух случаях – наличие предшествующего сахарного диабета в стадии компенсации, что вызвало необходимость замены гипогликемического препарата на инсулин. Кроме того, было отмечено, что 7 из 9 пациентов кроме клозапина принимали и другие препараты, что, по мнению автора, влияло на чистоту результатов исследования. Во всех описанных случаях гипергликемия про-

являлась рано – на 4-8 неделе терапии клозапином [31]. В другом исследовании [103] изучался метаболизм глюкозы у 6 пациентов на фоне лечения клозапином, а также в период отсутствия терапии. Повышение уровня глюкозы в крови при терапии клозапином предположительно было связано с повышением уровня инсулина и С-пептида. Также было выдвинуто мнение о том, что клозапин-спровоцированная гипергликемия может приводить к инсулинорезистентности, кроме того, был выявлен факт отсутствия связи данных эффектов с дозой препарата. Hagg S. и соавт. (1998) установили степень риска возникновения ИНСД или снижения толерантности к глюкозе при лечении клозапином в сравнении с АПП депо-нейролептиками, обследовав 63 пациента, которые получали клозапин, и 67, получавшие типичные депо-нейролептики (галоперидол, зуклопентиксол, флюфеназин, перфеназин и флупентиксол). Развитие ИНСД и снижение толерантности к глюкозе классифицировалось в соответствии с критериями ВОЗ. У 12% пациентов принимающих клозапин, развился ИНСД, а у 10% возникло снижение толерантности к глюкозе. У получающих депо-инъекции АПП в 6% случаев развился ИНСД, и в 3% случаев – снижение толерантности к глюкозе. Пациенты, получающие клозапин были значительно моложе, чем в контрольной группе. Но эти две группы не отличались по МТ, ИМТ или преобладанию сахарного диабета у родственников первой линии родства. По результатам исследования у пациентов, получающих клозапин, значимо чаще диагностировался ИНСД или снижение толерантности к глюкозе по сравнению с контрольной группой.

В обзоре литературы с 1970 по 2000 г.г. было описано 10 случаев гипергликемии и 5 случаев кетоацидоза, связанных с приемом оланзапина [73]. При ретроспективной оценке базы данных, состоящей из результатов обследования 38632 больных, выявили, что ИНСД статистически значимо чаще регистрировался в группе, принимавшей АВП (n=22648; 58,5%), по сравнению с больными, принимавшими АПП (n=15984; 41,1%), и только в группе пациентов моложе 40 лет (8,75% по сравнению с 6,43%, соответственно, $p=0,007$). В старшей возрастной категории и в целом по группам статистически значимой разницы не отмечалось [88]. Похожие данные были получены при проведении популяционного сгруппированного исследования методом «случай-контроль». Выборка составила 19637 больных шизофренией, наблюдавшихся в период с 1987 по 2000 г.г. и получавших АПП, а также оланзапин и рисперидон. В результате анализа 451 случая возникновения ИНСД выявлено, что у пациентов принимающих АПП и АВП, повышался риск развития диабета. Риск значимо увеличивался у пациентов, принимающих оланзапин, и не увеличивался значимо у принимавших рисперидон [52]. Сходное мнение сложилось и у другой группы ученых [61], которые отмечали, что терапия оланзапином связана с риском возникновения сахарного диабета или нарушением толерантности к глюкозе и привели в пример 15 случаев возникновения сахарного диабета, описанных в литературе при лечении оланзапином среднетрапевтическими дозами, в большинстве из

которых наблюдался кетаацидоз. В своих исследованиях они показали, что ГГ зависит от дозы препарата, исчезает с отменой оланзапина и снова появляется с возобновлением терапии. Влияние оланзапина на углеводный и липидный обмен было выявлено при исследовании 14 пациентов, принимающих данный АВП, при этом отмечалось увеличение МТ, уровня инсулина, лептина, липидов крови, а также инсулинорезистентность. По данным других авторов, изменение резистентности к инсулину не зависит от ИМТ [69, 77] и проявляется в течение первых 6 недель терапии оланзапином в отличие от лечения зипрасидоном. Индекс резистентности к инсулину, определенный по гомеостатической модели (НОМА-IR), существенно не различался в группе оланзапина и клозапина по сравнению с другими антипсихотиками, что возможно отражает эффект компенсаторной гиперинсулинемии, которая поддерживает нормальный уровень глюкозы сыворотки крови натошак пока возможно сохранение гомеостаза. Прием оланзапина был также связан с более значительной гипоинсулинемией, чем прием других АВП; гипоинсулинемия также отмечалась во время терапии АПП [35,38]. Henderson D.C. и соавт. (2005) исследовали различные метаболические параметры у пациентов длительно принимающих АВП (оланзапин, клозапин и рисперидон). Ими были выявлены следующие тенденции: по повышению уровня инсулина натошак нейролептики выстроились в следующей последовательности: клозапин>оланзапин>рисперидон, значимо различаясь между клозапином и рисперидоном ($p=0,03$) и оланзапином и рисперидоном ($p=0,04$). Также были выявлены различия по индексу инсулиновой чувствительности ($F(33)=10.66$; $p<0,001$) (клозапин<оланзапин<рисперидон). Пациенты при терапии оланзапином и клозапином показали значимую инсулинорезистентность по сравнению с группой риперидона. Гомеостатическая модель инсулиновой резистентности была представлена следующей последовательностью среди сравниваемых нейролептиков (клозапин>оланзапин>рисперидон). Существуют и другие маркеры резистентности к инсулину, в том числе гипертриглицеридемия и гиперлипидемия. В ряде исследований были обнаружены более высокие уровни липидов в крови во время терапии клозапином и оланзапином по сравнению с рисперидоном и АПП [15, 36, 37, 79, 80]. Прием клозапина коррелировал с самым значительным повышением уровня триглицеридов. При проведении ретроспективного исследования 590 больных, которые лечились АВП (клозапин, оланзапин, рисперидон и кветиапин) и АПП (галоперидол и флюфеназин), было выявлено повышение уровней глюкозы по сравнению с фоновыми показателями у пациентов, принимающих клозапин, оланзапин, а также галоперидол. Клозапин и оланзапин показали статистически значимое повышение уровней триглицеридов в крови по сравнению с другими антипсихотиками [101]. В ретроспективном исследовании, которое продолжалось в среднем $4,9 (\pm 1,0)$ мес., проводился анализ изменения уровней триглицеридов, холестерина и МТ у детей, принимающих рисперидон. При этом было выявлено среднее увеличение МТ на $7,0 \pm 4,7$ кг, уровни триглицеридов

и холестерина значимо не изменялись. Положительная корреляция между МТ и уровнем триглицеридов отмечалась у 25% пациентов [67]. В проспективном рандомизированном исследовании оланзапина, клозапина, рисперидона и галоперидола в течение 14 недель, из них 8 недель фиксированными дозами и 6 недель варьирующими, получили следующие данные. В конце 8-й недели значимое повышение уровня глюкозы отмечалось у 27 пациентов при терапии клозапином и 25 – галоперидолом. В группе пациентов, принимающих оланзапин (22 чел.), значимое повышение уровня глюкозы и холестерина было отмечено в конце 6-недельного периода. Также уровни холестерина были повышены у 27 больных, принимающих клозапин и у 26 – оланзапин, к окончанию 8-й недели [60]. В длительном сравнительном исследовании оланзапина и арипипразола [84] было показано что, применение оланзапина вызывало повышение липидов в несколько раз в отличие от арипипразола. Изучение частоты дислипидемии у 606 стационарных больных, принимавших АВП, обнаружило ее признаки у 66–68% больных [82]. Наиболее часто липидный обмен нарушается при терапии клозапином, оланзапином и кветиапином [72]. По данным ретроспективного исследования, объединяющего материалы изучения состояния 19600 больных шизофренией в Великобритании, риск развития дислипидемии был в 3 раза выше при лечении оланзапином по сравнению с АПП. В отношении рисперидона значимых различий обнаружено не было [52]. При проведении исследования 210 пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством, принимающих клозапин, оланзапин, рисперидон и АПП, было выявлено, что уровни триглицеридов в крови были значительно выше у пациентов, принимающих оланзапин и клозапин, в отличие от группы рисперидона. Проведение глюкозотолерантного теста показало более высокие уровни глюкозы в крови после 1 часа нагрузки в группе рисперидона в отличие от пациентов, принимающих оланзапин, однако это могло быть связано с тем, что в группу рисперидона было включено большее количество пациентов с диагностическими критериями нарушения метаболизма глюкозы [89]. В исследовании САТIE наибольшие изменения метаболических параметров были связаны с применением оланзапина (общий холестерин по сравнению с фоновыми показателями вырос на 0,2 ммоль/л, а триглицериды – на 0,5 ммоль/л), а наименьшее снижение показателей было связано с применением zipрасидона [59]. В другом САТIE исследовании, проведенном Meyer J.M. et al. (2008), анализировались изменения метаболических параметров в различных группах антипсихотиков (их фоновые показатели и спустя 3 мес. терапии). МС был выявлен у 660 пациентов. За 3 месяца терапии распространенность МС при приеме оланзапина возросла (с 34,8% до 43,9%), а при приеме zipрасидона – снизилась (с 37,7% до 29,9%) ($p=0,001$). За 3 месяца лечения оланзапином и кветиапином отмечалось наибольшее увеличение окружности талии (1,4 см), а рисперидоном – (0,8 см), по сравнению с отсутствием изменений на zipрасидоне – (0,0 см) и уменьшение окружности талии на перфеназине – (0,8 см). Терапия оланзапином также продемонстриро-

вала значительное увеличение триглицеридов, за 3 месяца (21,5 мг/дл) по сравнению с зипрасидоном (-32,1 мг/дл). Данные, полученные при исследовании 6 АВП и их влияния на метаболические параметры, на основе кластерного анализа, позволили отнести оланзапин и клозапин в группу высокого риска развития метаболических нарушений, в то время как амисульприд, кветиапин, рисперидон и зипразидон могут быть отнесены к группе более низкого риска. В группе высокого риска отмечается значительное увеличение МТ с одновременным увеличением НОМА-IR, уровня инсулина, общего холестерина, ТГ, ХС-ЛПНП и лептина. Никаких существенных изменений вышеуказанных параметров в группе низкого риска не отмечалось [93].

Данные о влиянии на углеводный и липидный обмен азенапина, луразидона были опубликованы в обзорном материале [33]. Результаты 56 исследований, большая часть из которых не превышала 12 недель, показали что статистически значимых, изменений липидного профиля не отмечалось, за исключением луразидона, где увеличился ЛПВП (5 исследований; $n=1004$; +1,50 мг/дл; $p<0,01$). При долгосрочном исследовании азенепина было выявлено статистически значимое увеличение общего холестерина (1 исследование, $n=194$, +6,53 мг/дл, $p<0,05$). Статистически значимые изменения уровня глюкозы были отмечены во время краткосрочного лечения азенепином (2 исследования; $n=379$; -3,95 мг/дл; $p < 0,05$).

Как видно из представленных материалов, ряд АВП обладает выраженным влиянием на отдельные метаболические параметры. Психиатры довольно часто сталкиваются с проблемой не только повышения массы тела у больных с психическими расстройствами в процессе антипсихотической терапии, но и с серьезными нарушениями углеводного обмена, вплоть до случаев развития ИНСД и кетоацидоза. Кроме того, отмечается негативное влияние антипсихотиков и на липидный обмен в виде дислиппротеидемии, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Указанный комплекс побочных эффектов АВП существенно повышает риск развития сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, которая отягощает течение основного заболевания и существенно влияет на соматическое здоровье пациентов. Из вышесказанного можно сделать вывод о необходимости тщательного сбора анамнеза с учетом наследственной отягощенности, объективной оценки соматического статуса пациентов при выборе антипсихотика и дальнейшего мониторинга метаболических параметров в процессе психофармакотерапии с целью минимизации МН.

Литература

1. Буланов В.С., Горобец Л.Н. Побочные нейроэндокринные эффекты (НЭД) противорецидивной терапии пролонгированным рисперидоном у женщин, больных параноидной шизофренией и шизоаффективным расстройством (ШАР) // Актуальные вопросы теоретической и клинической психоэндокринологии (сборник научных трудов). – М., 2007. – С. 128-135.
2. Ванина Е., Подольская А., Седки К. и др. Изменения веса тела, связанные с психофармакотерапией // Метаболические побочные эффекты и осложнения психофармакотерапии (Прил. к ж. «Социальная и клиническая психиатрия»). – М., 2003. – С. 2-8.
3. Горобец Л.Н. // Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. – М. – Медпрактика. – М. – 2007.
4. Горобец Л.Н., Ермолаева Л.Г., Жмурина М.В. Проблемы увеличения веса и развития сахарного диабета при нейролептической терапии шизофрении // В сб. п/ред. проф. И.Я.Гуровича и д.м.н. А.Б.Шмуклера «Метаболические побочные эффекты и осложнения при психофармакотерапии» (Приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия»). – М. – 2003. – С. 22-28.
5. Горобец Л.Н., Матросова М.И., Шмуклер А.Б. Динамика клинико-эндокринных, гормональных, биохимических, антропометрических и физикальных показателей у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в процессе терапии сертиндолом // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, вып. 3. – С. 59-67.
6. - Дробижев М.Ю. Сульпирид: механизм действия и возможности клинического использования // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Том 06. – № 4. – С. 31-37.
7. Тювина Н.А., Прохорова С. В., Максимова Т. Н. Эффективность и особенности действия сульпирида при вялотекущей шизофрении. // «Психические расстройства в общей медицине». – 2011; №1 – С. 50-55.
8. Ястребов Д. И. Метаболические нарушения при терапии антипсихотическими препаратами: рекомендации по диагностике и подбору терапии (обзор литературы) //Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.13, №22. – С.1508-1512.
9. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. // Am. J. Psychiatry. – 1999, vol. 156. – P. 1686-1696.
10. Anand P., Popli A.P., Konicki P.E., Georg Jurjus G.J. et al. Clozapine and associated diabetes mellitus // J. Clin. Psychiatry. – 1997. – March. – 58. – P. 3.
11. Arato M, O'Connor R, et al. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. // Int Clin Psychopharmacol. – 2002 Sep;17(5):207-15.

12. Baptista T., Zárate J., Joobar R. et al. Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics. // *Cur. Drug Targets.* – 2004. – Apr; 5(3):279-99.
13. Beasley C.M., Tollefson G.D., Tran P.V. Safety of olanzapine // *J. Clin. Psychiatry.* – 1997. – 58 (suppl. 10). – P. 13-17.
14. Bobes J., Garc A-Portilla M.P., et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study // *J. Sex. Marital. Ther.* – 2003. – Vol. 29, N. 2, (Mar-Apr). – P. 125-147.
15. Bouchard R.H., Demers M.F. et al. Atypical antipsychotics and cardiovascular risk in schizophrenic patients // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 110-111.
16. Brecher M., Leong R.W. et al. Quetiapine and long-term weight change: a comprehensive data review of patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 2007. – Apr; 68 (4): 597-603.
17. Briffa D., Meehan T. Weight changes during clozapine treatment // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* – 1998. – Oct; 32 (5). – P. 718-21.
18. Bromel T., Blum W.F., Ziegler A. et al. Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy // *Mol. Psychiatry.* – 1998. – 3. – P. 76-80.
19. Brown S., Inskip H., Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* et al. et al. – 2000. – Sep; 177 – P. 212-7.
20. Buštillo J.R., Buchanan R.W., Irish D. et al. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study // *Am. J. Psychiatry.* – 1996. – 153. – P. 817-819.
21. Caccia S., Pasina L., Nobili A. Critical appraisal of lurasidone in the management of schizophrenia // *J. Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2012; 8. – P. 155-68.
22. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ. Ziprasidone, a new atypical antipsychotic drug. // *Pharmacotherapy.* – 2001. – Jun; 21(6). – P. 717-30.
23. Cates M.E., Jackson C.W. et al. Metabolic consequences of using low-dose quetiapine for insomnia in psychiatric patients // *Community Ment. Health J.* – 2009. – Aug; 45 (4):. – P. 251-4.
24. Chrzanowski W.K., Marcus R.N. et al. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine // *Psychopharmacology (Berl).* – 2006. – Dec; 189 (2) . – P. 259-66.
25. Citrome L. Asenapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic // *Int. J. Clin. Pract.* – 2009. – Dec; 63 (12). – P. 1762-84.
26. Citrome L. Lurasidone for the acute treatment of adults with schizophrenia: what is the number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed? // *J. Clin. Schizophr. Relat. Psychoses.* – 2012. – Jul; 6 (2). – P. 76-85.
27. Cohen S., Glazewski R., Khan S. et al. Weight gain with risperidone among patients with mental retardation: effect of calorie restriction // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Feb; 62 (2). – P. 114-6.

28. Cohn T., Prud'homme D., Streiner D. et al. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome // *Can. J. Psychiatry.* –2004; 49 (11). – P. 753-760.
29. Conley R.R., Mahmoud R.A. Randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 158. – P. 765-774.
30. Czobor P., Volavka J., Sheitman B. et al. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 244–251.
31. Dawn A.I., Roper T.A., Riley J.A. Diabetic ketoacidosis and clozapine // *Am. J. Psychiatry.* – 1997. – 10. – P. 493-495.
32. De Hert M., Mittoux A. et al. Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperidone // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2010. – Sep 5.
33. De Hert M., Yu W., Detraux J. et al. Body weight and metabolic adverse effects of aripiprazole, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis // *CNS Drugs.* – 2012. – Sep. 1; 26 (9). – P. 733-59.
34. Frankenburg F.R., Zanarini M.C. et al. Clozapine and body mass change // *Biol. Psychiatry.* – 1998. – Apr. 1; 43 (7). – P. 520-4.
35. Fryburg D.A., O'Sullivan R.L., et al. Insulin resistance in olanzapine and ziprasidone-treated subjects; interim results of double – blind controlled six week trial // Presented at the 37th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, 2000, Dec. 10-14, San Juan, Puerto Rico.
36. Gaulin B.D., Markowitz J.S. et al. Clozapine-associated elevation in serum triglycerides // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156. – P. 1270-1272.
37. Ghaeli P., Dufresne R.L. Serum triglyceride levels in patients treated with clozapine // *Am. J. Health. – Syst. Pharm.* – Vol. 53. – P. 2079-2081.
38. Glick I.D., Fryburg D. et al. Insulin resistance in and Ziprasidone benefits versus olanzapine on weight and insulin resistance // Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, May 5-10, 2001, New Orleans, LA.
39. Gonzalez JM, Thompson PM, Moore TA. Review of the safety, efficacy and side effect profile of aripiprazole in the treatment of bipolar I disorder. // *Patient Prefer Adherence.* –2011; 5. – P. 333-41.
40. Haberfellner E.M., Rittmannsberger H. Weight gain during long-term treatment with olanzapine: a case series // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2004. – Jul.; 19 (4). – P. 251-3.
41. Hagg S., Joelsson L., Mjorndal T. et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with conventional depot neuroleptic medications // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 61. – P. 294-299.
42. Hasnain M.W., Victor R.V., Hollett B. Weight gain and glucose dysregulation with second-generation antipsychotics and antidepressants: a review for primary care physicians // *J. Postgrad. Med.* – 2012. – Jul.; 124 (4). – P. 154-67.

43. Henderson D.C., Cagliero E., Gray C. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 975-981.
44. Henderson D.C., Cagliero E. et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2005. – Jan.; 62 (1). – P. 19-28.
45. Hennen J., Perlis R.H., Sachs G. et al. Weight gain during treatment of bipolar I patients with olanzapine // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Dec.; 65 (12). – P. 1679-87.
46. Hirsch S.R., Kissling W. et al. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – Jun.; 63 (6). – P. 516-23.
47. Hollander E., Wasserman S., Swanson E.N. et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder // *Child. Adolesc. Psychopharmacol.* – 2006. – Oct.; 16 (5). – P. 541-8.
48. Jones A., Rak I., Raniwalla J. et al. Weight changes in patients treated with quetiapine // Presented at the 153rd annual meeting of the American Psychiatric Association. – May 13–18; Chicago, Ill. – 2000.
49. Kamran A. et al. Severe hypoglycaemia associated with high doses of clozapine // *Am. J. Psychiatry.* – 1994. – 151. – P. 1395.
50. Kane J.M. Lurasidone: a clinical overview // *J. Clin. Psychiatry.* – 2011. – 72, Suppl. 1. – P. 24-8.
51. Kinon BJ, Kaiser CJ, et al. Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2005. – Jun.; 25 (3). – P. 255-8.
52. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J. et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study // *B.M.J.* – 2002. – Vol. 325. – P. 243-248.
53. Koval M.S., Rames L.J., Christie S. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment // *Am. J. Psychiatry.* – 1994. – 151. – P. 1520-1552.
54. Lamberti J.S., Bellnier T., Schwarzkopf S.B. Weight gain among schizophrenic patients treated with clozapine // *Am. J. Psychiatry.* – 1992. – 149. – P. 689-690.
55. Lane H.Y., Chang Y.C., Cheng Y.C. et al. Effects of patient demographics, risperidone dosage, and clinical outcome on body weight in acutely exacerbated schizophrenia // *J. Clin Psychiatry.* – 2003. – Mar.; 64 (3). – P. 316-20.
56. Leadbetter R., Shutty M., Pavalonis D. et al. Clozapine-induced weight gain: prevalence and clinical relevance // *Am. J. Psychiatry.* – 1992. – 149. – P. 68-72.

57. Leucht S, Wagenpfeil S, et al. Amisulpride is an “atypical” antipsychotic associated with low weight gain // *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Apr; 173(1-2). – P.112-5.
58. Lewis R., Bagnall A.M., Leitner M. Sertindole for schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – Jul. 20; (3): CD001715.
59. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P.1209-1223.
60. Lindenmayer J.P., Czobor P. et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics // *Am. J. Psychiatry*. –2003. – Feb.; 160 (2). – P. 290-6.
61. Lindenmayer J-P., Nathan A-M., Smith R. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics // *J.Clin.Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62, suppl. 23. – P. 30-38.
62. Lindström E., Levander S. Sertindole: efficacy and safety in schizophrenia // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2006. – Sep; 7 (13). – P. 1825-34.
63. Lipkovich I., Ahl J., Nichols R. et al. Weight changes during treatment with olanzapine in older adult patients with dementia and behavioral disturbances // *J. Geriatr Psychiatry Neurol.* – 2007. – June; 20 (2). – P. 107-14.
64. Marcus R.N., Owen R., Kamen L. et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. – 2009. – Nov.; 48 (11). – P. 1110-9.
65. Marder S.R., McQuade R.D. et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials // *Schizophr. Res.* – 2003. – June 1; 61 (2-3). – P. 123-36.
66. Martin A., Landau J., Leebens P. et al. Risperidone-associated weight gain in children and adolescents: a retrospective chart review // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* – 2000. – Winter; 10 (4). – P. 259-68.
67. Martin A., L’Ecuyer S. Triglyceride, cholesterol and weight changes among risperidone-treated youths. A retrospective study // *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry*. – 2002. – June;11 (3). – P. 129-33.
68. McQuade R.D., Stock E., Marcus R. et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study // *J. Clin. Psychiatry*. – 2004. – 65, Suppl. 18. – P. 47-56.
69. Melson A.K., Selke G. et al. Clozapine can change glucose regulation in schizophrenia independent of body mass index // *Society for Neuroscience Abstracts*. – 1999. – Vol. 25, N 2. – P. 2074.
70. Meyer J.M. Cardiovascular illness and Hyperlipidemia in Patients with Schizophrenia. – Medical illness and Schizophrenia. – Washington, DC: American Psychiatric Press. Inc.: 2003. – P. 53-80.
71. Meyer J.M., Davis V.G., Goff D.C. et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial:

prospective data from phase 1 // *Schizophr. Res.* – 2008. – Apr.; 101 (1-3). – P. 273-86.

72. Meyer J.M., Koro C.E. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review // *Schizophr. Es.* – 2004. – Vol. 70. – P. 1–17.

73. Mir S., Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia // *International Clinical Psychopharmacology.* – 2001. – 16. – P. 63-74.

74. Möller H.J. Long-acting risperidone: focus on safety // *Clin. Ther.* – 2006. – May; 28 (5). – P. 633-51.

75. Montes J.M., Rodriguez J.L., Balbo E. Improvement in antipsychotic-related metabolic disturbances in patients with schizophrenia switched to ziprasidone // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2007. – Mar.; 30; 31 (2). – P. 383-8.

76. Neovius M., Eberhard J. et al. Weight development in patients treated with risperidone: a 5-year naturalistic study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2007. – Apr.; 115 (4). – P. 277-85.

77. Newcomer J.W., Fucetola R. et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment // Presented at the 38th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Dec. 12-16, 1999, Acapulco, Mexico.

78. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // *Can. J. Psychiatry.* – 2006. – Jul.; 51 (8). – P. 480-491.

79. Osser D.N., Najarian D.M. et al. Olanzapine increase weight and serum triglycerides // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60. – P. 767-770.

80. Patel J.K., Buckley P.F., Woolson S. et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study // *Schizophr. Res.* – 2009. – June; 111 (1-3). – P. 9-16.

81. Patel N.C., Kistler J.S., James E.B. et al. A retrospective analysis of the short-term effects of olanzapine and quetiapine on weight and body mass index in children and adolescents. // *Pharmacotherapy.* – 2004. – Jul.; 24 (7). – P. 824-30.

82. Paton C., Esop R., Young C. et al. Obesity, dyslipidaemias and smoking in an inpatient population treated with antipsychotic drugs // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 2004. – Vol.110. – P. 299-305.

83. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patient with chronic schizophrenia: a multinational, multicentered, double-blind, parallel-group study versus haloperidol // *Br. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 166. – P. 712-733.

84. Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R. et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P.1048-1056.

85. Riedel M., Müller N., et al. Quetiapine in the treatment of schizophrenia and related disorders // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2007. – April; 3 (2). – P. 219-235.

86. Robinson D.G., Woerner M.G., Napolitano B. et al. Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of first-episode

schizophrenia: 4-month outcomes // *Am. J. Psychiatry.* – 2006. – Dec.; 163 (12). – P. 2096-102.

87. Sachs G. «Sanity versus vanity»: Balancing the problem of weight gain and the benefits of psychotropic drugs // *Therapeutic Advances in Psychoses.* – 1999. – Vol. 7 – P.5.

88. Sernyak M.J., Leslie D.L., Alarcon R.D. et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 561-566.

89. Smith R.C., Lindenmayer J.P. et al. Clozapine, risperidone, olanzapine and conventional antipsychotic drug effects on glucose, lipids and leptin in schizophrenic patients // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2005. – June; 8 (2). – P. 183-94.

90. Smith E., Rothschild A.J., Heo M. et al. Weight gain during olanzapine treatment for psychotic depression: effects of dose and age // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2008. – May; 23 (3). – P. 130-7.

91. Spina E., Zoccali R. Sertindole: pharmacological and clinical profile and role in the treatment of schizophrenia // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2008. – May; 4 (5). – P. 629-38.

92. Taylor D.M., Duncan-McConnell D. Refractory schizophrenia and atypical antipsychotics // *J. Psychopharmacol.* – 2000. – 14 (4). – P. 409-18.

93. Tschoner A., Engl J., Rettenbacher M. et al. Effects of six second generation antipsychotics on body weight and metabolism – risk assessment and results from a prospective study // *Pharmacopsychiatry.* – 2009. – Jan.; 42 (1). – P. 29-34.

94. Umbricht D.S., Pollack S., Kane J.M. Clozapine and weight gain // *J. Clin. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 55, Suppl. B. – P. 157-160.

95. Verma S., Subramaniam M., Abidin E. et al. Safety and efficacy of long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia spectrum disorders: a 6-month open-label trial in Asian patients // *Hum. Psychopharmacol.* – 2010. – Apr.; 25 (3). – P. 230-5.

96. Vieta E., Mullen J., Brecher M. et al. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2005. – June; 21 (6). – P. 923-34.

97. Weiden P.J., Newcomer J.W. et al. Long-term changes in weight and plasma lipids during maintenance treatment with ziprasidone // *Neuropsychopharmacology.* – 2008. – Apr.; 33 (5). – P. 985-94.

98. Wetterling T., Müssigbrodt H.E. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1999. – Aug; 19 (4). – P. 316-21.

99. Wetterling T., Taylor D.M. et al. Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review // *Drug. Saf.* – 2001. – Jan.; 24 (1). – P. 59-73.

100. Williams S.G., Alinejad N.A. et al. Statistically significant increase in weight caused by low-dose quetiapine // *Pharmacotherapy.* – 2010. – Oct.; 30 (10) – P. 1011-5.

101. Wirshing D.A., Boyd J.A. et al. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – Oct.; 63 (10). – P. 856-65.
102. Yanovski J.A., Yanovski S.Z. Obesity // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – 346. – P. 591-602.
103. Yazici K.M., Erbas T., Yazici A.H. The effect of clozapine on glucose metabolism // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 1998. – 106. – P. 475-477.
104. Zhong K.X, Sweitzer D.E., Hamer R.M. et al. Comparison of quetiapine and risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, flexible-dose, 8-week study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2006. – 67. – P. 1093–103.

Причины и механизмы развития метаболических расстройств у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами

*Горбеев Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М.,
Литвинов А.В., Поляковская Т.П.*

Исследования особенностей терапии психически больных в условиях внедрения в психиатрическую практику новых антипсихотиков становятся наиболее актуальными задачами для психиатрии. Применение нейролептиков новой генерации или атипичных антипсихотиков (АА), привело к тому, что метаболические расстройства вышли на первый план среди ведущих побочных эффектов при проведении антипсихотической терапии [2, 9, 13, 23].

Зарубежные публикации последних лет указывают на значительный процент в структуре нейроэндокринных нарушений различных метаболических расстройств, вызванных психофармакотерапией [12, 25, 58, 84]. Доля пациентов с избыточной массой тела на фоне приема АА варьирует в пределах от 40 до 62%. В эпидемиологических исследованиях показано наличие ожирения у 40-80% лиц с диагнозом шизофрения, принимающих АА, что в два раза выше, чем при лечении классическими нейролептиками [25, 12].

Кроме того, у ряда пациентов метаболические нарушения проявляются на субклиническом уровне и выявляются только при проведении лабораторной диагностики. Такие нарушения можно назвать метаболическими сдвигами доклинического уровня [23]. Более ранние работы, связанные с исследованием нейролептических метаболических расстройств (НМР) у психически больных, описывали отдельные клинические проявления: ожирение, сахарный диабет 2 типа или инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД), дислипидемию и т.д. Современные исследования чаще указывают на сочетание нескольких клинических признаков НМР, которые объединяются в синдром, получивший название метаболического (по версии IDF 2005) [12].

Наличие клинических признаков в рамках метаболического синдрома является прогностическим фактором, определяющим качество жизни пациентов, формируя развитие и прогрессирование соматических заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, ИБС, атеросклероз, сахарный диабет [70, 99]. Доказано, что продолжительность жизни больных шизофренией сокращается в среднем на 20% по сравнению с общей популяцией [39, 45]. Сердечно-сосудистая патология у психически больных является следствием НМР, и по данным ВОЗ, занимает первое место в мире среди

причин смертности населения. Более 60% смертельных случаев у больных с психозами вызываются сердечно-сосудистой патологией, что в 2 раза выше по сравнению с популяцией в целом [38]. Не менее важной проблемой является то, что наличие метаболических нарушений и, прежде всего, увеличение массы тела зачастую становится причиной отмены адекватно проводимой антипсихотической терапии [18]. Таким образом, исследуя причины и механизмы развития НМР, мы можем выстроить эффективные методы профилактики и коррекции данных нарушений, обеспечивая более высокий уровень качества жизни пациентов.

Этиология НМР у больных шизофренией

Этиология НМР, как показывают многочисленные исследования, у психически больных имеет мультифакторную природу, объединяющую фармакологические, нозологические, биологические, генетические, психо-социальные и др. характеристики, однако ведущей причиной развития метаболических нарушений, по мнению большинства авторов, все же является прием нейролептиков, в частности, АА [10, 11, 13, 19, 25, 30, 34]. Значительное количество научных исследований указывает на прямую связь между началом терапии АА и возникновением МР, при этом, имеются хронологические особенности МР: сроки появления, нарастания, наибольшей интенсивности и редукции симптоматики МР на фоне приема различных АА [12, 25, 34, 37].

Для того, чтобы понять этиологию и патогенез метаболических расстройств, необходимо посмотреть на эту проблему с точки зрения нейробиологии и эндокринологии.

ЦНС – это главный регулятор энергетического баланса в организме (прием пищи – расход энергии). Основная роль в этом процессе принадлежит гипоталамусу, в котором находятся центры голода и центры насыщения, расположенные в вентро-латеральных и вентро-медиальных ядрах подбугорья. Также имеются и другие области ЦНС, влияющие на пищевое поведение, в частности: аркуатное ядро, паравентральные ядра, кортикальную часть лимбической системы, куда входят гиппокамп, поясная извилина, инфраорбитальная область, а также миндалина и ядро солитарного тракта [4, 15]. Эти зоны являются местом синтеза и рецепции различных орексигенных и анорексигенных факторов, имеют афферентные и эфферентные связи. Системы, контролирующие потребление и расход энергии, подразделяются на анаболическую и катаболическую. Каждая система включает в себя разные типы нейронов, способных контролировать потребление и расход энергии в организме и поддерживать гомеостаз. Гипоталамические нейроны высвобождают различные биологически активные вещества (БАВ), включая нейропептид Y, меланостимулирующий гормон, кортикотропин, тиреотропин, серотонин, эндоканнабиноиды, кокаин-амфетамин-регулирующий фактор и др. [21, 83]. На активность данных систем влияют краткосрочные и долгосрочные сигналы, сообщающие о

запасах и тратах энергии. Например, лептин и инсулин ассоциируются с долгосрочными, а гистамин, холецистокинин, глюкагон – с краткосрочными сигналами, отвечающими за чувство голода и насыщения [21].

Согласно современным представлениям, одним из основных патогенетических механизмов всех проявлений метаболического синдрома является первичная инсулинорезистентность и сопутствующая системная гиперинсулинемия, как в общей популяции, так и у психически больных. Инсулинорезистентность (ИР) – это снижение реакции инсулин-чувствительных тканей к инсулину при его достаточной концентрации в крови. Гиперинсулинемия, с одной стороны, является компенсаторной, то есть необходимой для преодоления состояния ИР и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки, с другой – патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических и в дальнейшем органических нарушений, приводящих к сахарному диабету, гипертонической болезни, атеросклерозу, ИБС [1, 5, 6].

Причины появления и формирования ИР активно обсуждаются в научной литературе последних лет. Важная роль в развитии ИР, по мнению большинства исследователей, принадлежит висцеральной жировой ткани [6, 59]. Согласно принятым критериям ВОЗ 1999 г., доля висцерального жира определяется по индексу соотношения объема талии к объему бедер (СТБ): $СТБ > 0,9$ у мужчин и $0,88$ у женщин соответствует абдоминальному ожирению. Результаты современных исследований установили, что висцеральные адипоциты имеют высокую плотность кортикостероидных, андрогенных, эстрогеновых и β_2 -адренорецепторов и низкую плотность α_2 -адренорецепторов и инсулиновых рецепторов. Учитывая высокую рецепторную чувствительность висцеральной жировой ткани к катехоламинам (КХ), глюкокортикоидам (ГК) и андрогенам, становится понятным избыточное накопление их в висцеральной жировой ткани и, как следствие данного процесса, дальнейшее отложение висцерального жира [15]. Центральные адипоциты намного крупнее периферических, и в них содержится большое количество различных биологически активных веществ, ферментов и гормонов, которые обеспечивают массивное расщепление жиров до состояния свободных жирных кислот. Такой активный липолиз в висцеральных адипоцитах под влиянием КХ, ГК и других цитокинов приводит к высвобождению в кровоток большого количества свободных жирных кислот (СЖК). Висцеральная жировая ткань соединена с печенью системой портальных сосудов, и поступающие в печень СЖК могут нарушать печеночный метаболизм несколькими способами. Согласно теории Рандле, избыток СЖК, во-первых, препятствует связыванию инсулина гепатоцитами, таким образом, замедляя его метаболизм в печени; во-вторых, подавляет тормозящее влияние инсулина на неогликогенез в печени, тем самым увеличивая продукцию печенью глюкозы и, в-третьих, тормозит проведение сигналов инсулина в мышечной ткани для утилизации глюкозы мышечными клетками, конкурируя в цикле глюкоза-СЖК. Перечислен-

ные механизмы способствуют развитию гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии [15, 35, 36].

Нейроэндокринологические исследования последних лет показали, что СЖК, циркулирующие в крови в большом количестве, подавляют также активность гормона роста (ГР) по следующему механизму: СЖК проникают через плазматическую мембрану соматотрофа, секретирующего ГР, и нарушают функции мембранных транспортных белков по доставке синтезированного ГР. Адипоциты также секретируют в большом количестве инсулиноподобный фактор роста (ИПФР), который, не оказывая прямого негативного влияния на метаболизм инсулина, подавляет секрецию ГР. Общеизвестно, что ГР обладает модулирующим действием на жировой обмен и мощным липолитическим эффектом, снижая массу тела через ряд механизмов. Так ГР активизирует гормончувствительную липазу, способствующую мобилизации жира в качестве источника энергии, подавляет активность липопротеиновой липазы, стимулирующей отложение СЖК в адипоцитах, повышает скорость обмена веществ за счет увеличения выработки трийодтиронина [74, 78]. Гиперинсулинемия, возникающая в ответ на стимуляцию релизинг-фактором ГР, также способна снижать секрецию ГР. Изложенные выше результаты проведенных исследований показывают, что снижение секреции ГР неизменно способствует нарушению жирового и углеводного обмена [63].

Открытия последних лет подтверждают, что в формировании ИР принимают активное участие ряд дополнительных патогенетических факторов. Фактор некроза опухоли – альфа (ФНО- α) рассматривают в качестве медиатора ИР, так как у лиц с ожирением висцеральные адипоциты секретируют большое количество ФНО- α , то есть экспрессия ФНО- α наиболее всего выражена в висцеральной жировой ткани [64, 66, 88]. Ряд авторов отводят ФНО- α роль координатора функциональных связей между жировой тканью, инсулин-чувствительными органами: печень, мышцы [87]. Доказано, что ФНО- α стимулирует липолиз в жировой ткани с высвобождением СЖК, снижает активность тирозинкиназы-субстрата инсулинового рецептора и тормозит высвобождение внутриклеточных переносчиков глюкозы в мышцы, способствуя ИР и ГГ [7, 22, 53].

Изложенное выше подтверждается более современными исследованиями, авторы которых обнаружили прямую корреляцию между полиморфизмом генов ФНО- α и повышением массы тела у больных с резистентной формой шизофрении на фоне лечения клозапином [64, 68, 87, 88].

Рассматривая проблему НМР было выявлено, что основным патогенетическим механизмом НМР у психически больных является блокада АА ряда нейромедиаторных рецепторов, в частности, серотониновых (5НТ), дофаминовых (ДА), гистаминовых (Н1), адреналиновых (А), ацетилхолиновых (АХ) и др. [8, 58, 71, 72]. По мнению Ван К., механизм прибавки массы тела у больных, получающих АА, напрямую связан с блокадой серотониновых, дофаминовых и гистаминовых рецепторов [37].

Ряд экспериментальных и клинических исследований показал, что серотониновая система активно участвует в развитии МР (ожирение, сахарный диабет). Известно что, серотонин является мощным фактором насыщения и играет важную роль в формировании энергетического гомеостаза [20, 50, 71]. Он также регулирует периферический симпатический термогенез, тем самым влияя на расходование энергии организмом [3]. Таким образом, блокада АА 5HT-рецепторов неизбежно приводит к увеличению массы тела и способствует гипергликемии. Важное значение имеет блокада определенного подтипа серотониновых рецепторов. Как показали исследования, блокада атипичными нейролептиками 5HT_{2a}-рецепторов непосредственно вызывает снижение чувствительности гипоталамических нейронов насыщения, что вызывает у психически больных переядание и набор массы тела [71], а опосредованно – к состоянию инсулинорезистентности (ИР) за счет накопления в организме висцеральной жировой ткани. В других параллельных исследованиях было выявлено, что блокада 5HT_{1a}-рецепторов ответственна за снижение в крови уровня инсулина и формирования состояния гипергликемии [44, 76]. Одновременная блокада 5HT_{2a}- и 5HT_{1a}-рецепторов может способствовать развитию клинической картины НМР, включающей нейролептическое ожирение, ГГ или сахарный диабет, триглицеридемию и др. [98].

Кроме серотонинергической системы на пищевое поведение оказывает непосредственное влияние блокада гистаминовых рецепторов. Существует четкая корреляция между степенью блокады H₁-рецепторов атипичными и типичными нейролептиками с антигистаминной активностью и величиной прибавки массы тела. Исследования показали что, представители АА – клозапин, оланзапин, обладающие высоким сродством к H₁-рецепторам, дают наибольшую прибавку массы тела [52, 69, 77, 92]. Зипразидон же и сертиндол имеют низкое сродство к H₁-рецепторам и соответственно дают наименьшее увеличение массы тела [25, 26, 66].

Выраженной способностью блокады дофаминовых D₂-рецепторов обладает рисперидон, вызывая тем самым основное побочное проявление – гиперпролактинемию. Но помимо основного побочного эффекта этот препарат способен увеличивать массу тела у части пациентов [11, 43, 81]. Как отмечено в ряде работ, само по себе повышение пролактина может способствовать увеличению массы тела – непосредственно за счет снижения чувствительности тканей к инсулину и опосредованно за счет нарушения соотношения уровня андрогенов и эстрогенов, формируя состояние гиперандрогении у женщин и гипоандрогении у мужчин [29].

Гипергликемия как проявление нарушения углеводного обмена формируется при участии множества факторов, но лидирующим среди них является блокада серотониновых рецепторов. Два параллельно проводимых исследования подтверждают, что блокада 5HT_{1a}-рецепторов ответственна непосредственно за снижение в крови уровня инсулина и формирование состояния ГГ [76, 97]. По мнению ученых, механизм формирования

гипергликемии у пациентов на фоне приема АА имеет два пути развития. Первый связан с нарушением обмена серотонина у лиц с нормальной массой тела. Основную роль здесь играет прямое подавление β -клеток поджелудочной железы посредством блокады 5HT-1a-рецепторов, что приводит к снижению секреции инсулина и ГГ [82, 96]. Второй путь приводит к гипергликемии опосредовано через накопление висцеральной жировой ткани, которая в свою очередь способствует ИР [40, 51, 56, 67, 79].

Wirshing D.A. et al. (1999) в своих работах отмечали, что оланзапин и клозапин оказывают негативное влияние на обмен серотонина и тем самым способствуют развитию ГГ посредством формирования резистентности к инсулину. Авторы выдвинули гипотезу, согласно которой гистаминовый и серотониновый антагонизм могут снижать ответ β -клеток поджелудочной железы, затрудняя тем самым высвобождение инсулина, вызывать ИР и затруднять утилизацию глюкозы. Данные механизмы развития ГГ подтверждаются проведенными клиническими исследованиями, в которых было выявлено достоверное нарушение теста толерантности к глюкозе у больных с шизофренией на фоне приема таких АА, как клозапин и оланзапин по сравнению с контрольной группой и группой лиц, принимающих типичные нейролептики [75].

Другие исследователи (Wozniak K.M. et al., 1991; Lindermayer et al., 2001) показали, что ГГ зависит от дозы АА и может исчезать на фоне отмены АА, вновь появляясь с возобновлением терапии. Такая хронологическая зависимость отражает блокирующее влияние антипсихотиков на 5HT-рецепторы и уровень инсулина в крови. Авторы предложили следующие механизмы развития ГГ: 1 – уменьшение чувствительности и увеличение резистентности тканей к инсулину; 2 – блокада серотониновых рецепторов 1 и 2 типа; 3 – гиперинсулинемия, связанная с висцеральным ожирением. Они отнесли к факторам риска сахарный диабет и артериальную гипертензию у родственников первой линии.

На развитие ИНСД оказывают влияние АА с дофаминергической активностью, приводящие к дисбалансу дофамина, что в свою очередь приводит к стимуляции секреции инсулина за счет β -адренергического медиаторного механизма [17]. Исследование пациентов с первым эпизодом шизофрении показали наличие более высокого уровня инсулина и резистентности к инсулину по сравнению с контрольной группой [91]. Интерес представляют сведения Dawn A.I. (1997) о клозапин-ассоциированном диабете (8 из 9 случаев), а также предрасположенности к ИНСД лиц афро-американской расы (7 случаев из 9), семейной предрасположенности, наличии компенсированного ИНСД [44].

Система эндоканнабиоидов принимает активное участие в регуляции жирового обмена и играет определенную роль в наборе массы тела, индуцированной АА. Большое представительство каннабиноидных рецепторов (КНР-1) сконцентрировано в области гипоталамуса. Они связаны с центрами голода и насыщения, лишь незначительное их представительство

имеется на периферии в ЖКТ. Исследования, проведенные в клиниках Канады и Италии, показали связь между увеличением массы тела больных в процессе терапии АА и полиморфизмом генов КНР-1. Так, принимающие монотерапию одним из АА больные шизофренией, которые являются носителями определенных аллелей (Т, FААТ), имеют предрасположенность к набору массы тела до 7 % и более [90].

Значительное влияние на состояние метаболизма оказывает целый ряд биологически активных веществ – нейропептидов. Участие лептина и грелина в регуляции метаболизма отмечается многими авторами [14, 16, 42, 48, 60, 80, 83, 100]. Грелин отвечает за повышение аппетита и поддержание энергетического баланса в организме. Лептин изучен более широко. Его основная функция – обеспечение баланса между запасами жира, его расходом и пищевым поведением. В норме в процессе приема пищи лептин, высвобождаясь из жировых клеток, посылает в мозг сигнал о пищевом насыщении. Синтез лептина стимулируется инсулином и глюкогоноподобным пептидом 11. Рецепция лептина осуществляется вентро-медиальными ядрами гипоталамуса. Лептин посылает тормозные сигналы, адресованные гипоталамическим вентро-латеральным центрам голода, в которых уменьшается продукция нейропептида Y, стимулирующего аппетит. Доказано, что лептин в большей степени экспрессируется в подкожно-жировой клетчатке. При висцеральном типе ожирения, которое чаще всего развивается у психически больных на фоне лечения АА, его представительство невелико. Поэтому при висцеральном ожирении его выделяется мало и он не способен оказывать модулирующее влияние на пищевое поведение, участвовать в энергообмене, стимулировать сжигание жиров [14, 42, 48, 60, 62]. В работах последнего времени, изучающих механизмы нарушений рецепции лептина в ЦНС (лептинорезистентность) особая роль отводится гиперактивности симпатической нервной системы. В данных исследованиях было показано, что у психически больных на фоне приема АА блокада адренорецепторов нейролептиками усиливает ЛР [85, 86]. В ряде работ того же направления прослежена четкая корреляция между повышенной продукцией лептина, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [60].

Научный интерес представляет, сделанный группой американских ученых обзор данных с 1999 г. по 2007 г. о динамике уровней лептина, грелина, других БАВ у больных шизофренией и шизоаффективными психозами, принимающих монотерапию одним из АА. У пациентов были выявлены значимо повышенные уровни лептина и грелина по сравнению со здоровыми добровольцами. Доказано, что величина показателя лептина зависела от веса тела пациента, но не от прямого воздействия АА. Был сделан вывод о том, что лептин и грелин могут играть роль предикторов МР у больных в процессе терапии АА [16]. Другое исследование касалось влияния рисперидона на углеводный и липидный обмен у больных шизофренией. Было выявлено, что содержание у них в крови лептина, грелина, глюкозы, пролактина, триглицеридов было значительно выше по сравнению со здо-

ровыми добровольцами. При высоком клиническом эффекте рисперидона и хорошей социальной адаптации больных у них наблюдался побочный биохимический эффект, выражавшийся в высоком уровне грелина, который значительно влиял на аппетит, повышал массу тела и способствовал развитию МН [73].

Адипонектин (АДН) – один из биохимических участников метаболизма глюкозы. В отличие от лептина он играет в углеводном обмене протективную роль. К примеру, АДН улучшает эффекты инсулина периферической мышечной ткани, повышает тонус сосудов, снижает уровень триглицеридов в крови. Высокий уровень АДН – показатель адекватной чувствительности организма к инсулину, поэтому он может служить индикатором инсулинорезистентности и клинико-лабораторных показателей МР [94]. Исследование, проведенное группой ученых, обнаружило в крови у психически больных с повышенной массой тела, индуцированных АА, низкие уровни АДН. Этот показатель не зависел от возраста и ИМТ, но коррелировал с повышенным риском развития МР [27]. Другое исследование подтверждает участие АДН в развитии МР у больных шизофренией на фоне приема АА. Авторы доказали наличие отрицательной корреляции между уровнем АДН и ИМТ у больных шизофренией, получающих АА. Было показано, что в группе лиц, соответствующих критериям метаболического синдрома, имеющих высокий уровень глюкозы в крови, уровень АДН был достоверно ниже, чем в группе пациентов, не соответствующих критериям МР и имеющих нормальный гликемический профиль [54].

Недавно открытый пептид УУЗ-36 выполняет функцию гормона, регулирующего аппетит. Передавая аркуатным ядрам гипоталамуса сигнал о насыщении организма, УУЗ-36 уменьшает тем самым потребление пищи [32, 89]. В отечественном исследовании показано, что анорексигенный пептид УУЗ-36 вырабатывается в большом количестве при ожирении, сенсibiliзируя ГНС и способствуя повышенной секреции кортизола и низкой секреции серотонина. Эти результаты противоречат зарубежным данным, утверждающим, что ожирение коррелирует с низким уровнем в крови УУЗ-36 [21, 33].

Интерлейкин-6 является фактором, ингибирующим метаболические эффекты инсулина, тем самым способствуя ГИ и ИР. Продукция интерлейкина-6 жировой тканью повышена у пациентов с ожирением [47]. У психически больных подобные исследования не проводились.

Помимо основной фармакологической причины развития МР имеется ряд факторов, играющих роль предрасположенности для развития нарушений обмена веществ, как на этапе фармакотерапии, так и до нее. К одним из таких факторов относится генетический. Известно, что масса тела на 70% генетически детерминирована, в связи с этим наличие генетических мутаций различного уровня, могут создавать предпосылку для развития НМС [99]. Наличие генетического дефекта может проявляться при получении пациентами нейрорепитической терапии и вызывать у генетически уязвимых

лиц МР [18]. Исследования последнего десятилетия в области генетики и эндокринологии доказали, что истоки происхождения ИР как основного звена МР чаще имеют генетическую природу, в частности, молекулярные дефекты рецепторного поля. Генетические мутации, вызывающие ожирение и гипергликемию, находятся в генах, кодирующих белки сигнальной системы, отвечающей за регуляцию количества энергии, запасаемой организмом в виде жира [28, 61, 65]. Изучение генетических факторов снижения чувствительности тканей к инсулину показало мутации генов субстрата инсулинового рецептора (СИР-1), которые приводят к поломкам 3-х уровней рецепции. Для пререцепторного уровня характерно образование аномальных молекул инсулина. Для собственно рецепторного – уменьшение количества инсулиновых рецепторов, появление аномальных форм рецепторов-приемников инсулинового сигнала. Пострецепторный уровень генетических поломок включает в себя дефекты передачи (транспорта) инсулинового сигнала [28, 49, 65].

Также в развитии ИР могут принимать участие множество биологически активных субстанций – адипоцитокринов, имеющих генетические дефекты. К ним относятся фактор некроза опухоли (ФНО- α), гормончувствительная липаза, транспортные инсулиновые белки, трансформирующий фактор роста (ТФР- β), интерлейкины 1,2,6, адипсин, резистин, лептин, ангиотензиноген, адипонектин, грелин и др. [64, 66, 88, 93].

Исследование генетических особенностей у психически больных, получающих АА, показало, что у лиц с повышенной массой тела имеются отличия в генетической структуре серотонинергических, адренергических α - и β -типа рецепторах по сравнению с пациентами, вес которых не изменился на фоне терапии АА [31]. В других исследованиях было установлено, что генетический полиморфизм по ряду рецепторов, таких как 5HT_{2a}, 5HT_{1a}, D₂, D₃, H₁, и лептина, играет важную роль в формировании у пациентов МР в процессе нейролептической терапии [80, 100]. Анализ представленных выше исследований, показал, что полиморфизм генов 5HT_{2a}, H₁, H₂ и активности лептина существует у пациентов как с высоким, так и с низким риском развития МР, в том числе, нейролептического ожирения.

Подчеркивая сложность и многофакторность патогенетических механизмов МР у психически больных, необходимо отметить, что клиническая картина и динамика МР зависят не только от выбора антипсихотика, но и от соотношения модифицирующих факторов предрасположенности и внешней среды. В литературе, касающейся описания побочных эффектов АА, отмечаются различные факторы, способствующие поддержанию и прогрессированию МР [9, 13, 24]. Сюда относятся нозологический и клинико-демографический показатели, условия микросреды, социально-экономические факторы и др. Ряд исследователей предполагают, что высокий уровень висцерального ожирения может быть проявлением самого психического заболевания. Хотя степень тяжести ожирения у больных шизофренией сравнима с популяцией в целом, количество висцерального жира у психически

больных, не принимающих антипсихотики, в 3-4 раза выше, чем у представителей контрольной группы. Те же исследователи не обнаружили значимой разницы в особенностях жирового обмена и типе жировых отложений между больными, никогда не принимавшими АА, и пациентами, которым была отменена антипсихотическая терапия на момент исследования [91].

Также существует предположение, что негативные симптомы у больных шизофренией могут способствовать ограничению физической и социальной активности, нездоровому рациону питания с систематическим перееданием, что естественным образом способствует увеличению массы тела и развитию соматических болезней [41].

Проведенный нами анализ литературы выявил ряд клинико-демографических факторов и особенностей, сопутствующих развитию МР у психически больных, принимающих АА. Большинство авторов в своих исследованиях отмечают изменение образа жизни пациентов, условий микросреды и течения основного заболевания. Сюда также относят стойкое увеличение аппетита и потребления пищи, седативный эффект нейролептиков, гиподинамию [25, 30]. Как показали специально проведенные исследования, выраженный седативный эффект антипсихотиков ассоциируется с резким снижением повседневной двигательной активности и утилизации калорий [95]. Снижению физической активности также способствуют частые госпитализации, невозможность трудоустройства, социальная изоляция, вынужденное пребывание дома [13, 57]. Наши исследования также касались изучения различных, сопутствующих метаболическим расстройствам факторов. Результаты выявили нарушения пищевого поведения у лиц, получающих оланзапин. Статистически значимыми оказались следующие признаки: повышение аппетита, переедание в вечернее время, традиционное обильное питание в семье, тучность близких родственников и т.д. [3, 12]. Полученные результаты совпадают с данными литературы.

Некоторые авторы выделяют ряд факторов риска МР, таких как избыточный вес до начала терапии, резкое его увеличение на фоне приема АА, диагноз шизофрении, наличие соматических заболеваний, наследственная отягощенность по ожирению и сахарному диабету [цит. по 12]. Отчетливые корреляции существуют между риском развития сахарного диабета и пожилым возрастом, как в общей популяции, так и у больных шизофренией [46]. Ряд авторов отмечают большую частоту встречаемости МР у женщин, в частности, ожирения, на фоне нейролептической терапии по сравнению с мужчинами [цит. по 12].

Научный интерес представляет клинико-катамнестическое исследование 38 тысяч пациентов с психическими расстройствами, по данным медицинских архивов государственных ветеранских учреждений США [55]. Проведенный анализ выявил связь между приемом АА и развитием сахарного диабета, а также факторы риска, способствующие диабету у больных шизофренией. Установлено, что пациенты с диагнозом сахарный диабет,

принимающие АА, были достоверно моложе по возрасту, чаще имели женский пол и меньший финансовый доход, чем лица с сахарным диабетом, получающие типичные нейролептики. Сделан вывод, что прием АА молодыми пациентами (до 40 лет) с шизофренией является значимым фактором ускорения развития сахарного диабета. В старших возрастных группах больных шизофренией (39-69 лет), принимающих АА, наиболее важным фактором риска коморбидного сахарного диабета является возраст пациента. На отчетливую связь сахарного диабета с возрастом указывают также результаты исследования, где было установлено, что у больных шизофренией, принимающих АА, риск возникновения сахарного диабета пропорционален возрасту пациента [73].

Таким образом, проведенный анализ данных литературы позволяет сделать вывод, что нарушения метаболизма у психически больных имеют мультифакторную природу, включающую как генетические, конституциональные, гормональные, нозологические, поведенческие, социо-культуральные, так и другие составляющие. При этом применение атипичных антипсихотиков является одним из основных этиологических факторов развития НМР.

Литература

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., и соавт. Метаболический синдром. – СПб: Изд-во СПбГМУ. – 1999. – 208 с.
2. Буланов В.С., Горобец Л.Н. Побочные нейроэндокринные эффекты (НЭД) противорецидивной терапии пролонгированным рисперидоном у женщин, больных параноидной шизофренией и шизоаффективным расстройством (ШАР) / Актуальные вопросы теоретической и клинической психоэндокринологии (сборник научных трудов). – М., 2007. – С. 128-135.
3. Буланов В.С., Василенко Л.М. Метаболические расстройства, связанные терапией оланзапином, и методы их коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2010. – Том 8. №1. – С. 33
4. Бубнова М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы и коррекции // Consilium medicum. 2005: 5: 23-46.
5. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. // РМЖ. – 2001: 2 (9): 56-60.
6. Бутрова С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета // Consilium Medicum. – Том 05, № 9. – 2003.
7. Бутрова С.А. Терапия ожирения: влияние Орлистата (ксеникал) на кардиометаболические факторы риска // Ожирение и метаболизм. – 2008; 3: 1-4.
8. Вакс В.В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3. – №11. – С. 516-524.
9. Ванина Е., Подольская А., Седки К. и соавт. Изменения веса тела, связанные с психофармакотерапией // Метаболические побочные эффекты и

осложнения психофармакотерапии (Прил. к ж. «Социальная и клиническая психиатрия»). – М., 2003. – С. 2-8.

10. Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Матросова М.И., Василенко В.В. Роль биологических и социальных факторов в формировании нейролептического ожирения // Взаимодействие специалистов в оказании помощи при психических расстройствах (Москва, 27-30 октября 2009 г.). – М.: Российское общество психиатров. – 2009. – С. 368-369.

11. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных с шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т. 15, Вып. 1. – С. 89-99.

12. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. – М.: Медпрактика – 2007. – 311с.

13. Горобец Л.Н., Ермолаева Л.Г., Жмурина М.В. Проблемы увеличения веса и развития сахарного диабета при нейролептической терапии шизофрении // В сб. п/ред. проф. И.Я.Гуровича и д.м.н. А.Б.Шмуклера «Метаболические побочные эффекты и осложнения при психофармакотерапии» (Приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия»). – М. – 2003. – С. 22-28.

14. Данилова Л.И., Мурашко Н.В. Артериальная гипертензия при ожирении: механизмы формирования / Л. // Медицинская панорама . – 2003. – №3 . – С. 21-24.

15. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцева Т.И. Патогенетические аспекты ожирения // Ожирение и метаболизм. – 2004; 1; С. 3-9.

16. Дедов И.И., Балаболкин М.И. Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета типа 2 и медикаментозная возможность ее преодоления // Врач. – 2006. – №11. – С.3-7.

17. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. – СПб.: ЭЛБИ. – 2001. – 2 том. – 301 с.

18. Масловский С.Ю. Козловский В.П. Оценка возможностей фармакологической коррекции вызванного антипсихотиками увеличения массы тела. // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. – 2008. – № 8. – С.81-86.

19. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., и соавт. Факторы риска обменных нарушений у больных шизофренией // Психические расстройства в общей медицине (под редакцией А.Б. Смулевича). – 2009. – №3. – С. 13-18.

20. Пальцев М. А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. – М.: Медицина. – 2006. – С. 103-104.

21. Романцева Т.И. Патогенетические подходы к лечению ожирения и сахарного диабета 2 типа. // 2008. – № 4. – С. 2-10

22. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. // Consilium medicum. – 2002. – № 4. – 11: 557-592.

23. Ястребов Д. И. Метаболические нарушения при терапии антипсихотическими препаратами: рекомендации по диагностике и подбору терапии (обзор литературы) //Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, №22. – С.35-39.

24. Чу П., Вельх Р. Исследование метаболических эффектов антипсихотических спедств у больных шизофренией // Прил. к ж. «Социальная и клиническая психиатрия»). – М., 2003. – С. 15-18.
25. Allison D.B., Mentor J.M., Heo M., Chandler L., Cappeler L., Cappeler J.C., Infant M., Weiden P. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – 156 (11). – P. 1686-96.
26. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity/ Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 596–601.
27. Bai Y.M., Lin C.C., Chen J.Y. et al. Weight gain among patients on clozapine. // *Psychiatr. Serv.*, 1999, vol. 50, P. 704-705.
28. Bjorntop P. Obesity // *Lancet.* – 1997. – 350. – P.423-6.
29. Baptista T. Body weight induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1999. – Vol. 100. – P. 3-16.
30. Barnes T., et al. Critical analysis and comparison of the side-effect and safety profiles of the new antipsychotics // *Br. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 174. – № 385. – P. 34-43.
31. Basile V.S., Masellis M., McIntyre R.S. et al. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle // *J.Clin.Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, suppl. 23. – P. 45-66.
32. Batterham R.L., Cowley M.A. Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake. // *Nature.* – 2002; 418: 650-654.
33. Batterham R.L., Cohen M.A., et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY 3-36. // *N. Engl. J. Med.* – 2003; 349: 941- 948.
34. Bernstein J.G. Psychotropic drug induced weight gain mechanism and management// *Clin. Neuropharmacology.* – 1988. Vol.11. – P. 194-206
35. Boden G., Chen X., et al. Effects of free fatty acids on gluconeogenesis and autoregulation of glucose production in type 2 diabetes // *Diabetes.* Apr: 50 (4): 810-6. 2001.
36. Boden G., Shulman G.I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2002. – Jun: 32 Suppl 3: 14-23.
37. Ban K. Weight gain associated with psychotropic drugs // *South. Med. J.* – 1989. – Vol. 82. – P. 611-617.
38. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* 2000 Sep;177:212-7.
39. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: Implications for increased mortality in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* 2004;65(S7):4-18.
40. Chan JC., Cockram C.S., et al. Drug-induced disorders of glucose metabolism: mechanisms and management // *Drug Sat.* – 1996. – Vol. 15. – P. 135-157.

41. Cohn., Prund home D., et al. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome // *Can. J. Psychiatry.* 2004; 49 (11): 753-760
42. Correia M.L., Rahmoum K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome // *Diabetes. Obes. Metab.* – 2006. – Vol. 8. № 6. P. 603-610.
43. Crocford D., Fisher G., et al. Risperidone, weight gain ,and bulimia nervosa. // *Can. J. Psychiatry.* – 1997. – vol. 4. – P.326-327.
44. Dawn AI, TA Roper, JA Riley Diabetic ketoacidosis and clozapine. // *Am. J. Psychiatry.* 1997: 10:493-495
45. Dixon L., Postrado L., Delahanty J et al. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1999. Vol. 187. P. 496-502.
46. Dixon L., Weiden P., Delahanty J et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. // *Schizophr. Bull.*, 2000, Vol. 26, P. 903-912.
47. Orazio N. Obesity and immune function // *Ann. Ital. Chir.* – 2005. – Vol. 5, №76. – P. 413-416.
48. Dubinski A., Zdroiewicz. Z The role of leptin in the development of hypertension. // *Hig. Med. Dosw.* – 2006. – Vol. 60. – P. 447-452
49. Fabian E., Varga A. et al. Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients // *Amer. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94. – P. 652-655.
50. Gershon M.D. The enteric nervous system: a second brain. // *Hosp. Pract. (Minneap.)*.1999. Jul. 15: 34(7): 35-38.
51. Goldstein L.E., Henderson D.C. Atypical antipsychotic agents and diabeyes mellitus // *Prim. Psychiatr.* – 2000. – Vol. 7. – P. 65-68.
52. Gupta S., Dronney T., et al. Olanzapine: weight gain and therapeutic efficacy // *J Clin. Psychopharmacology.* – 1999. – Vol. 19. – P. 273-274.
53. Guzder R.N., Gatling W. Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49, №11. – P. 49-55.
54. Hanssens L. et al. A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Schizophr. Res.* – 2008. Dec., 106 (2-3): 308-14.
55. Harris M.I., Flegal K.M., et al. Prevalence of diabetes? Impaired fasting glucose tolerance in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 // *Diabetes Care.* – 1998. – Vol. 21. – P. 518-524.
56. Henderson D.C., Cagliero E., Gray C. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 975-981.
57. Henderson D.C. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities. // *J.Clin.Psychiatry*, 2001, vol. 62, suppl. 23. P. 39-44.
58. Holden J., Holden U. Weight changes with schizophrenic psychosis drug therapy // *Psychosomatics.* 1970. Vol. 9. P. 551-561.

59. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance. // *J. Clin. Invest.* – 2000; 20:270-279.
60. Kellerer M., Lammers R., et al. Insulin inhibits leptin receptor signaling in HEK 293 cells at the level of janus kinase – 2: a potential mechanism resistance // *Diabetologia*. Sep: 44(9): 1125-32. 2001.
61. Knouff C., Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ calls for activation in moderation: lessons from genetics and pharmacology // *Endocrine reviews*. – 2005. – Vol. 25 № 6. – P. 899-918.
62. Koletsky R. J., Velliquette R, A. et al. The role of I(1)-imidazoline receptors and alpha(2)-adrenergic receptors in the modulation of glucose and lipid metabolism in the SHROB model of metabolic syndrome X // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2003. – №1009. – P. 251-261.
63. Lanzi R., Luzi L., et al. Elevated insulin level contribute to the reduced growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in obese subjects. // *Metabolism* Sep: 48(9): 1152-6. 1999.
64. Lavoie J. L., Sigmund C. Minireview: overview of the renin-angiotensin system--an endocrine and paracrine system // *Endocrinology*. – 2003. – Vol. 144, №6. – P. 2179-2183.
65. Lee C.H. Jolson P., et al. Minireview: Lipid Metabolism, Metabolic Diseases, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors // *Endocrinology*. – 2003. – Vol. 144, № 6. – P. 2201-2207.
66. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med*, 2005, Vol. 353, P. 1209-1223.
67. Lindenmayer J-P., Nathan A-M., Smith R. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. // *J. Clin. Psychiatry*. 2001. Vol. 62, suppl. 23. P. 30-38.
68. Liu Y-M., Moldes M., et al. Adiponutrin: A new gene regulated by energy balance in human adipose tissue // *J. Clin. Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol. 89, №6. – P. 2684-2689.
69. McIntyre R.S., Mancini D.A., Basile V.S. Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain. // *J. Clin. Psychiatry*. 2001. Vol. 62, Suppl. 23. P. 23-29.
70. Meyer J.M. Cardiovascular illness and Hyperlipidemia in Patients with Schizophrenia // *Medical Illness and Schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Press. Inc.: 2003. P. 53-80.
71. Meguid M.M., Fetissov S.O., Varma M. et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. // *Nutrition*. 2000. Vol. 16. P. 843-857.
72. Meltzer H. Adverse effects of the atypical antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59. – P. 17-22.
73. Murashita M. et al. Effect of risperidone on ghrelin and glucose in schizophrenia // *Psychiatry. Clin. Neurosci.* – 2007. – 61. P. 54-58.
74. Nam S.Y., Marcus C. Growth hormone and adipocyte function in obesity // *Horm. Res.* 2000. 53. Suppl. 1. P. 87-97.

75. Newcomer J.W., Haupt D.W., Fucetola R. et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002. Vol. 59. P. 337-345.

76. Newcomer J.W., Fucetola R. et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment / Presented at the 38th Annual Meeting of the American College Neuropsychopharmacology, Dec. 12-16, 1999, Acapulco, Mexico. P. 228-230.

77. Newcomer J.W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects a comprehensive literature review // *CNS Drugs*. 2005. 19(suppl. 1). P. 1-93.

78. Pombo M., Pombo C.M. et al. Regulation of growth hormone secretion by signals produced by the adipose tissue // *J. Endocrinol. Invest.* 1999. 22 (5 Suppl): 22-26.

79. Popli A.P., Konicki P.E. et al. Clozapine and associated diabetes mellitus // *J. Clin. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 58. – P. 108-111.

80. Reynolds G.P., Zhang X.B. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism // *Lancet*. 2002. Vol. 359. P. 2086-2087.

81. Sachs G. «Sanity versus vanity»: balancing the problem of weight gain and the benefits of psychotropic drugs // *Therapeutic Advances in Psychoses*. – 1999. – Vol. 7. – P. 5

82. Saint-Mare T., Touraine J.L. Effects of metformin on insulin resistance and central adiposity in patient receiving effective protease inhibitor therapy // *AIDS*. – 1999. – Vol.13. – P. 1000-1002.

83. Sahu A. Minireview: A Hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin // *Endocrinology* 2004; 145: 2613-2620.

84. Schatzberg A., Nemeroff C. *Textbook of Psychopharmacology*, 2 nd ed. – Washington, DC // American Psuchiatric Press, 1998.

85. Schmidl M.I., Duncan B.B. et al. Leptin and incident type 2 diabetes: risk or protection? // *Diabetologia* . – 2006. Vol. 9, №49. – P. 2086-2096.

86. Spinar J., Vitovec J. Imidazole receptor agonists—a new advance in the treatment of hypertension? // *Vnitr. Lek.* 2000. – Vol. 46. – № 2. – P. 122-125.

87. Stein C.J., Colditz G.A. The Epidemic of Obesity // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. №6. – P. 2522-2525.

88. Stock S., Lechner P., et al. Ghrelin, PYY, GIP, and hunger responses to a mixed meal in anorexic, obese and control female adolescents // *Clin. Endocrinol.* – 2002. – Vol.56. – P. 203-206.

89. Tatemoto K., Mutt V. Isolation of two novel candidate hormones using a chemical method for finding naturally occurring polypeptides // *Nature*. – 1980. 285: 417-418.

90. Tivari A.K. et al. A common polymorphism in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene is associated with antipsychotic-induced weight gain in Schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. May, 35 (6): 1315-24.

91. Thakore J.H., Ryan M.C.M. Impaired fasting glucose in first-episode schizophrenia. // *Schizophrenia Research*. 2002. Vol 53. No. 3. Suppl. p.252.
92. Tran P., Hamiton S. et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment schizophrenia and other psychotic disorders // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 407-418.
93. Vilarrasa N., Vendrell J. et al. IL-18: relationship with anthropometry, body composition parameters, leptin and arterial hypertension // *Horm. Metab. Res.* – 2006. – Vol. 8, №38. – P. 507-512.
94. Wasim H., Al-Daahri N.M. et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2006. – №2. – P. 5-10
95. Wick J.Y. Atypical antipsychotics. // *Consultant Pharmacist*. 1998. P. 1-9.
96. Wirshing D.A., Spelberg B.J., Erhart S.M., Marder S.R., Wirshing W.C. Novel antipsychotics and new onset diabetes // *Biol. Psychiatry*. – 1998. – 44. – P. 778-783
97. Wirshing D.A., Wirshing W.C., Kysar L. et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999. – 60. – P. 358-363.
98. Wozniak K.M., Linnoila M. Hyperglycemic properties of serotonin receptor antagonists. // *Life Sci*. 1991. Vol. 49. P. 101-109.
99. Yanovski J.A., Yanovski S.Z. Obesity. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. 346: 591-602.
100. Zhang Z.J., Yao Z.J., Mou X.D. et al. Association of – 2548G/A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene with antipsychotic agent-induced weight gain [in Chinese] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003. Vol.83. P.2119-2123.

Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения

Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Незнанов Н.Г.

Введение

Ожирение и депрессия – два основных расстройства, стремительный рост которых в течение последних нескольких десятилетий сделал их предметом серьезной озабоченности общественного здравоохранения во всем мире [119,120]

Депрессия и ожирение отличаются высокой частотой встречаемости и значительным влиянием на общественное здоровье. Оба расстройства независимо вносят значительный вклад в заболеваемость и уровень смертности среди населения [57].

Избыточный вес (ИМТ – 25-30) и, как следствие, ожирение (ИМТ более 30) – по данным ВОЗ в настоящее время достигли уровня глобальной эпидемии. Это относится, в первую очередь, к высокоразвитым странам. Эпидемиологические исследования показали, что 18% взрослого населения стран, входящих в Организацию Экономического Сотрудничества и Развития (ОЭСР) имеют ожирение [88].

По данным многоцентрового (11 регионов РФ) наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), проведенного в 2013 году с участием 25224 человек (возраст 25-64 года), распространенность ожирения в российской популяции составила 29,7% [15].

Ожирение представляет собой серьезную угрозу для общественного здоровья. Эта проблема в настоящее время обсуждается врачами различных направлений. Изучается связь ожирения с диабетом 2 типа, гипертонией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, астмой, синдромом поликистозных яичников, раком эндометрия, раком толстой кишки, эзофагальным рефлюксом, бесплодием и другими широко распространенными медицинскими проблемами [40; 115; 18]. При этом, изменение массы тела не входит в диагностические критерии ни одного из этого множества соматических проблем, сопутствующих ожирению.

Хорошо известно, что ожирение является важным фактором риска огромного количества тяжелых заболеваний и служит причиной сокращения продолжительности жизни. Однако, в основном имеются данные обсервационных когортных наблюдений различного дизайна, которые имеют значительные методологические проблемы, не позволяющие проследить истинную причинную связь и выявить механизмы негативного влияния ожирения [48].

Генетические и эпигенетические механизмы формирования и реализации риска развития ожирения рассматриваются сегодня как инструменты понимания биологии и патофизиологии заболевания с важным эволюционным компонентом, который может объяснять стремительный рост заболеваемости ожирением в современном обществе [95].

Результаты полногеномных исследований (GWAS) ожирения, в частности с использованием ИМТ, соотношения окружности талии и бедер и других измеряемых показателей избыточного веса, обнаружили более 300 значимых сигналов в виде генетических полиморфизмов. Данные GWAS могут использоваться в моделях анализа с помощью mendelian randomization для доказательства существования причинно-следственных связей ожирения с другими тяжелыми соматическими осложнениями – диабетом, заболеваниями сердечных артерий, некоторыми видами онкологических заболеваний [51].

Депрессия – одна из наиболее частых психиатрических проблем, которая связана со многими соматическими заболеваниями [92; 17; 77]. Одно из основных сомато-вегетативных проявлений депрессии, которое учитывается в диагностическом процессе, – изменение массы тела. Причем, при классических депрессиях, имеющих меланхолическую структуру, типично именно снижение аппетита и быстрое уменьшение массы тела. Но выделяется особый подтип депрессивного расстройства – атипичные депрессии, при которых характерно повышение аппетита, стремление к употреблению высококалорийной пищи и увеличение массы тела [22; 71; 16].

Результаты эпидемиологических исследований, клинических исследований и современных мета-анализов поддерживают наличие связи между депрессией и ожирением, которые часто сосуществуют и коморбидны друг другу в большинстве изученных популяций различной этнической принадлежности. [57]

Актуален вопрос: существует ли между ожирением и другими медицинскими проблемами коморбидная связь, или это сопутствующие заболевания, частая совместная (одновременная у одного индивидуума) регистрация которых в популяции создает иллюзию их взаимовлияния? Действительно, когда вопрос касается диабета 2 типа или сердечно-сосудистых нарушений, то в целом хорошо доказана общность патогенетических механизмов, и уменьшение массы тела существенно снижает риск развития этих заболеваний [19; 113]. В других случаях, зачастую, вопрос взаимовлияния остается открытым, особенно в плане анализа истинных причинно-следственных связей.

Большой систематический обзор, задачей которого был анализ возможностей преодоления барьера в понимании причинно-следственных связей ожирения и коморбидных заболеваний с использованием ряда аналитических подходов с применением генетического анализа (Mendelian randomization) выявил: 1) вероятную и значительную причинную связь между ожирением и заболеваниями костной ткани, рядом онкологических

заболеваний, кардиометаболическими нарушениями (кровяное давление, свободный инсулин, маркеры воспаления и липидный обмен), концентрацией мочевой кислоты, заболеваниями артерий сердца и венозным тромбозом; 2) возможную и более слабую причинную связь с объёмом серого вещества мозга, депрессией и распространёнными психическими заболеваниями, эзофагальным раком, микроальбинурией, заболеваниями почек; 3) отсутствие причинно-следственных связей с болезнью Альцгеймера, раком поджелудочной железы, функцией печени [48]. Таким образом, ожирение действительно может быть причиной депрессии, хотя и на достаточно не высоком уровне эффекта причинного фактора.

Известно, что различные варианты соматической коморбидности имеют значительный вклад в слабый ответ на антидепрессанты, формирование терапевтической резистентности и неудовлетворительный результат терапии пациентов с депрессией. Заболевания с существенной воспалительной компонентой – диабет и ожирение часто связаны с депрессией, возможно через общие патогенетические звенья воспалительных процессов. Повышение эффективности терапии депрессии требует учета общих патогенетических механизмов, подбора адекватной терапии с учетом коморбидности [114; 10].

Разработка новых подходов к терапии депрессии и оценка эффективности антидепрессивной терапии должна учитывать активное влияние метаболических процессов, прежде всего механизмов регуляции аппетита и влияние на функции ЦНС [103; 8; 9; 2].

Ряд исследований показал, что спектр биологических и физиологических систем являются активными участниками как процессов энергетического обмена, так и механизмов контроля и регуляции настроения и формирования эмоционального статуса (IGF-1, NPY, BDNF, грелин, лептин, ССК, GLP-1, AGE, метаболизм глюкозы и микробиота) [67; 4; 2; 11; 12].

Накапливается все больше данных о том, что ожирение и депрессия имеют глубокие внутренние связи и общие механизмы на уровне клинических, нейробиологических, генетических и поведенческих факторов [81; 13].

Предполагается, что здоровое питание может использоваться как элемент терапии депрессии, а несбалансированная диета, как показано в длительных, но ретроспективных по дизайну, исследованиях, напротив, связана с повышением риска развития депрессии. Кроме того, ряд компонентов пищи (кальций, хром, фолаты, полиненасыщенные жирные кислоты, витамины D, B12, цинк, магний и D-серин могут, как предполагается, использоваться как дополнительные элементы терапии депрессии. Некоторые лекарственные препараты (пиоглитазон, метформин, эксенатид, аторвастатин, грамм-отрицательные антибиотики, которые традиционно используются для лечения метаболических нарушений демонстрируют определённый потенциал в терапии депрессии, согласно первым рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям [67].

Целью настоящего обзора стал анализ современных данных о коморбидности депрессии и ожирения с точки зрения их связей, в том числе и причинно-следственных, общих патофизиологических механизмов формирования и развития, а также влияния одного из коморбидных заболеваний на успешность терапии другого заболевания в рамках поиска путей повышения эффективности терапии депрессии.

Связь депрессии и ожирения: поиск причинно-следственных связей

Исследования вопроса о связи депрессии и ожирения и возможных причинно-следственных связей между ними в рамках концепции коморбидности демонстрируют противоречивые результаты. Некоторые исследования отмечают повышенный риск депрессии у людей, страдающих ожирением [58], включая и проспективное исследование, где ожирение коррелировало с повышенным риском развития депрессии в течение последующих 5 лет [97].

Но опубликованы и данные, в которых либо не прослеживается влияния ожирения на риск развития депрессивной симптоматики [49; 33] либо предполагается значимая связь только среди пациентов с тяжелым ожирением [41; 42].

В трех систематических обзорах, основанных на проспективных исследованиях, сообщалось о связях между ожирением и депрессией, но результаты, как оценивают сами авторы, были неоднозначны [24; 45; 80].

В большинстве исследований, включенных в мета-анализ, ожирение оценивалось только по ИМТ (показателя, характеризующего общее распределение жира) без учета окружности талии, характеризующей абдоминальную форму ожирения. Различные подходы при оценке ожирения существенно затрудняют трактовку эпидемиологических исследований, нацеленных на оценку связи депрессии и ожирения. Но, как известно, наиболее неблагоприятная форма ожирения, ведущая к формированию метаболического нарушений, – это абдоминальное ожирение, которое определяется по окружности талии. Именно при оценке взаимовлияния депрессии и абдоминального ожирения в общей популяции связи между этими двумя проблемами прослеживаются более четко [14].

В большинстве исследований для выявления депрессии использовали психометрические шкалы, и лишь некоторые учитывали клинические критерии, необходимые для постановки этого диагноза. Но использование именно клинических критериев было более информативно при оценке риска формирования депрессии у пациентов с ожирением, чем симптоматический подход, который дают психометрические инструменты.

На сегодня хорошо известно по результатам длительных лонгитудинальных исследований, что ожирение является фактором риска для развития депрессии и наоборот, депрессия может быть фактором риска для развития ожирения [57].

Мнение о наличии двусторонней связи между депрессией и ожирением поддерживается многими исследователями. Результаты мета-анализа показали, что у пациентов с ожирением риск развития депрессии на 37% выше, в то время как у пациентов с депрессией риск формирования в будущем ожирения возрастает на 18% [80]. Доказательная база между связью избыточной массы тела и депрессией не так сильна, как для ожирения и депрессии, и это положение правомерно как для мужчин, так и для женщин, и было отмечено во всех представленных мета-анализах.

В проспективном (2 и 4 года наблюдения) исследовании пациентов с депрессией и тревожными расстройствами [55] психопатология обнаружила связь с худшими показателями нескольких компонентов метаболического синдрома, прежде всего с объёмом талии и уровнем триглицеридов, причем связь была более достоверна не с диагнозом (как статической категорией), а с тяжестью симптомов (чем более выражен симптом, тем сильнее связь с ухудшением метаболического статуса). Эффект был выражен на интервале 2-х летнего наблюдения, но менее значим в 4-х летнем интервале. Обратная связь (влияние метаболических нарушений на симптомы депрессии и тревоги) была гораздо слабее

В систематическом обзоре Jantaratnotai N. [57] авторы сформулировали ряд важных вопросов: 1) может ли ожирение влиять на ответ пациентов с депрессией на антидепрессанты? 2) может ли присутствие депрессии влиять на развитие и исход ожирения? 3) может ли терапия ожирения влиять на исход депрессии? 4) может ли терапия депрессии влиять на исход ожирения? Для изучения проблемы были отобраны исследования, где изучали только пациентов с клинической депрессией и ожирением (ИМТ>30). Оказалось, что наибольший уровень доказательности соответствует связи ожирения и неблагоприятных исходов у пациентов с депрессией. Кроме того, терапия одного из заболеваний улучшает течение второго заболевания. Авторы справедливо полагают, что необходима диагностика второго коморбидного заболевания для улучшения результатов терапии и улучшения общего состояния пациента.

Отдельные исследования, анализирующие связь депрессии и ожирения, не дают убедительного ответа на вопрос об их взаимовлиянии. Возможно, конфликтность этих результатов связана с рядом факторов. В первую очередь – демографическая неоднородность изучаемого контингента пациентов. Так, известно, что и депрессия, и ожирение – заболевания, которые имеют гендерные и возрастные особенности в распространенности. Именно анализируя эти аспекты, мы пытались найти общие закономерности в их развитии.

Так, и депрессия, и ожирение – заболевания, которые чаще выявляются у женщин. И если по существующим данным, депрессия в 2 раза чаще встречается у женщин [61], то с ожирением в течение жизни женщины сталкиваются от 1,5 до 3 раз чаще, чем мужчины [120].

Депрессия и ожирение – заболевания, в развитии которых существуют возрастные пики. До полового созревания распространенность депрессии не имеет гендерных различий [69]. Частота встречаемости депрессии повышается в период полового созревания, как у мужчин, так и у женщин, хотя женщины подвержены данному заболеванию в большей степени. И именно в пубертатном периоде регистрируется высокий риск развития ожирения, и появляются гендерные различия в распространенности. Так, у девочек в подростковом возрасте накапливается большее количество жировой ткани, в большей степени увеличивается вес тела и аппетит, по сравнению с мальчиками [52]. В этом возрасте описано большое количество факторов, влияющих как на вес и регуляцию аппетита, так и на развитие депрессии. К ним относятся алиментарные, психологические и бурные эндокринные изменения пубертатного периода [28].

Различные подходы при оценке ожирения существенно затрудняют трактовку эпидемиологических исследований, нацеленных на оценку связи депрессии и ожирения.

Механизмы, определяющие коморбидность депрессии и ожирения

1. Общность генетических механизмов депрессии и ожирения

Результаты многочисленных исследований подчеркивают значительный уровень общности патофизиологических механизмов депрессии и ожирения, имеющих близкие или даже общие генетические факторы [81].

И депрессия [87] и ожирение [51] относятся к большому классу болезней наследственного предрасположения мультифакториальной природы с полигенным типом наследования. Для таких заболеваний характерно накопление случаев заболеваний в семье пациента в виде семейной отягощенности и значительный вклад генетических факторов в этиологию и патогенез. В рамках биопсихосоциальной модели этиологии и патогенеза таких заболеваний существует концепция генетического риска – вероятности их развития, обусловленной только генетическими причинами. Каждый индивидуум в популяции имеет свой уровень генетического риска, реализация которого в виде манифестации заболевания во многом определяется личностным и социальными доменами биопсихосоциальной модели: структура личности и уровень реакции на стрессоры могут выступать триггерами или модификаторами данного при зачатии уровня генетического риска. В случае предполагаемой генетической коморбидности заболеваний, например, депрессии и ожирения, может иметь место перекрывание уровней генетического риска каждого из заболеваний и их взаимное влияние [17]. Анализ механизмов формирования и реализации генетического риска позволяет глубже понять биологические и патофизиологические механизмы заболевания [95], в том числе и с учетом взаимодействия генома и внешней среды [29].

Фармакогенетический аспект также может быть связан с уровнями генетического риска депрессии и ожирения и обеспечивать высокий уровень варибельности как эффективности терапии, так и спектра и выраженности

побочных эффектов препаратов (например, набора веса у пациентов с депрессией на фоне длительной терапии антидепрессантами). Важное место при анализе эффектов терапии отводится фармакоэпигенетике – изучению влияния антидепрессантов на экспрессию генов, в тесном взаимодействии с собственно генетическими факторами, влияющими на терапию ожирения [110] и депрессии [73].

Эпигенетическим факторам отводят существенное место и в качестве механизмов, часто косвенных и связанных со значительными метаболическими сдвигами, провоцирующих манифестацию ожирения [27] и депрессии [44].

Большой современный мета-анализ генетических данных Amare A.T. и соавт. [21], позволяющих выявить общие генетические домены с эффектом плейотропии для депрессии и кардиометаболических заболеваний, в том числе ожирения, выявил 24 таких гена: MTHFR, CACNA1D, CACNB2, GNAS, ADRB1, NCAN, REST, FTO, POMC, BDNF, CREB, ITIH4, LEP, GSK3B, SLC18A1, TLR4, PPP1R1B, APOE, CRY2, HTR1A, ADRA2A, TCF7L2, MTNR1B и IGF1. Последующий анализ функциональных биохимических путей (pathway analysis) позволил выявить наиболее важные патофизиологические каскады, имеющие общие генетические детерминанты и обеспечивающие общие механизмы формирования риска развития депрессии и кардиометаболических нарушений: 1) система кортикотропин-релизинг гормона (КРГ); 2) система вторичных мессенджеров с участием цАМФ и G-белков; 3) система ориентации направления роста аксонов; 4) серотониновая и дофаминовая нейромедиация; 5) система обратной связи дофамин-DARPP32 внутри системы вторичных мессенджеров, включающей цАМФ; 6) система циркадианных ритмов; 7) система лептина. С учетом хорошо известного факта о том, что ожирение связано причинно-следственными связями с большинством кардиометаболических нарушений и само является таковым, указанные результаты представляют собой ценный материал для дальнейших поисков общих механизмов этиологии и патогенеза депрессии и ожирения, базирующийся на адекватных генетических данных.

2. Общность патофизиологических механизмов, определяющих связь депрессии и ожирения.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

Связь депрессии и ожирения может определяться гормональным статусом, в первую очередь функционированием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН)-оси. Длительная активация ГГН-оси лежит в основе развития депрессивной симптоматики и является объектом изучения при анализе патофизиологических механизмов формирования депрессии [46; 5] и механизмов развития терапевтической резистентности [10].

Кортикотропинрелизинг гормон (КРГ) участвует в стрессовом ответе организма и косвенно стимулирует высвобождение глюкокортикоидов.

Исследования на животных показывают, что чрезмерная экспрессия КРГ приводит к увеличению потребления продуктов питания и увеличивает вес [29]. Действие КРГ связано с развитием депрессивного расстройства, так как гиперактивность ГГН-оси, часто наблюдаемая у пациентов с депрессией, сопровождается повышенной секрецией КРГ [53]. Депрессия нередко сопровождается повышенным числом КРГ секретирующих нейронов в лимбической системе, а также сниженным числом связывающих участков во фронтальной коре, что может являться компенсаторным механизмом. Гиперсекреция КРГ представляется маркером депрессии и возможно опосредует несколько депрессивных симптомов: нарушение аппетита, нарушения сна, снижение либидо и психомоторную неустойчивость [23].

Глюкокортикоиды, такие как кортизол, являющиеся стероидными гормонами коры надпочечников, участвуют в реакции на стресс. Хроническое воздействие глюкокортикоидов оказывает не только нейротоксическое действие, но и повышает риск развития абдоминального ожирения, остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний [30]. В экспериментах на животных показано, что экзогенное введение глюкокортикоидов приводит к метаболическим изменениям типичным для ожирения [29]. Повышение уровня кортизола влечет уменьшение секреции гормона роста. Кортизол является катаболическим, а гормон роста анаболическим, т.е. снижение уровня последнего приводит к накоплению жира, потере мышечной массы, снижению скорости обмена веществ и повышает аппетит, результатом чего формируется ожирение [106].

В ряде исследований было выявлено увеличение базального и 24ч кортизола и АКТГ с возрастом [78]. Таким образом, связанное с возрастом увеличение кортизола способствует центральному ожирению [118] и может быть причиной большей уязвимости к формированию ожирения в старших возрастных группах.

Гиперфункцию ГГН-оси, и, как следствие, гиперкортизолемию, можно рассматривать как связывающее патогенетическое звено депрессии и ожирения. Но именно в этом случае мы сталкиваемся с противоречием. Известно, что гиперкортизолемию наиболее характерна при депрессивном нарушении меланхолического подтипа [98], где снижение аппетита и быстрое снижение массы тела рассматривается как один из значимых симптомов. С другой стороны, при атипичной депрессии, сопровождающейся повышением аппетита и массы тела, регистрируется гипофункция ГГН-оси, и, соответственно, гипокортизолемию и снижение уровня КРГ [94].

Этот факт указывает на то, что, вероятно, ожидать присутствия простых линейных связей в сложном комплексе общих патогенетических механизмов депрессии и ожирения не приходится. В развитии обоих заболеваний задействованы множественные механизмы, в том числе и нейроэндокринные, которые тесно связаны между собой.

Гипоталамо-гипофизарно-половая-ось

Так, одним из них можно считать нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-половой (ГГП) оси. Известно, что изменение уровня половых гормонов регулирует чувствительность нейромедиаторных систем, влияющих на настроение [108; 1]. Например, отношение тестостерон/эстрадиол отрицательно связано с психопатологией в целом и, в частности, с депрессией, и более высокий уровень тестостерона по отношению к эстрадиолу связан с меньшей выраженностью депрессивного расстройства [111].

У мужчин уровень тестостерона обратно пропорционален тяжести депрессии, т.е. более низкий уровень коррелирует с более тяжелой депрессией [36]. У мужчин с гипогонадизмом регистрируется более высокий риск формирования ожирения [14].

Половые гормоны (в том числе тестостерон и эстрадиол) оказывают воздействие на колебания веса тела. Выделяют специфические формы ожирения, сопряженные с возрастным гипогонадизмом. Также как и менопаузальные депрессии [74; 7], в научной литературе описаны менопаузальное ожирение и менопаузальный метаболический синдром. Эти состояния регистрируются у 35-49% женщин в постменопаузе [104]. Менопаузальный метаболический синдром характеризуется быстрой прибавкой массы тела за короткое время (6-8 месяцев) и развитием абдоминального ожирения после наступления менопаузы. Абдоминальное ожирение и дефицит половых гормонов способствуют увеличению содержания свободных андрогенов в кровотоке, которые сами могут вызывать метаболические нарушения и «андроидное» распределение жира [123].

Существуют убедительные эпидемиологические доказательства того, что низкий уровень тестостерона является независимым фактором риска развития ожирения у мужчин [112]. В исследовании TROMS0 (1548 мужчин в возрасте 25-84 лет) была обнаружена обратная корреляция с поправкой на возраст между окружностью талии и уровнем общего и свободного тестостерона ($r = -0,34$; $p < 0,001$), причем у всех мужчин, у которых окружность талии превышала 102 см, уровень тестостерона был ниже нормальных значений [85].

Таким образом, роль половых стероидов в патофизиологических механизмах формирования депрессии и ожирения не вызывает сомнений, что ставит вопросы о потенциальной возможности применения гормонозаместительной терапии для профилактики этих заболеваний

Пептидные гормоны

В настоящее время в изучении связи депрессии и ожирения важная роль отводится пептидным гормонам, в частности, лептину [12]. Лептин, синтезируемый преимущественно жировой тканью, хорошо известен как один из регуляторов пищевого поведения и изменения массы тела [70] – симптома, который широко представлен в клинической структуре депрессии. Различ-

ные отклонения уровня лептина могут быть ответственными за связанное с депрессией изменение веса. При этом интересно, что уровень лептина у пациентов с депрессией зависит от ее подтипа. У людей, страдающих депрессией и имеющих нормальный ИМТ, наблюдается сниженный уровень лептина по сравнению со здоровой группой контроля [64]. Тогда как Gesici O. et al. (2005) выявили, что лица с атипичной депрессией (характеризующейся гиперфагией, увеличением веса, повышенной сонливостью) имели более высокие уровни лептина в сыворотке крови, чем здоровые [50].

У Db/db мышей с дефектом «длинной» формы лептинового рецептора и повышенным уровнем циркулирующего лептина также было отмечено депрессивно-тревожное поведение [105]. При этом у мышей с низкими уровнями лептина введение последнего приводило к исчезновению депрессивных симптомов и повышению нейрональной активности в гиппокампе. В то же время введение лептина у мышей с искусственно вызванным ожирением не оказывало эффекта на депрессивное поведение и функцию гиппокампа [122]. Это дает возможность предположить, что связующим звеном между ожирением и депрессией может быть лептинорезистентность, определяющая, возможно, специфический эндотип атипичной депрессии [16].

Хорошо известно, что центральная серотонинергическая нейромедиаторная система активно вовлечена в регуляцию аппетита и насыщения, а также и в формирование настроения. Важное значение имеют эндогенные пептидные гормоны, в частности лептин, который в свою очередь активно регулируется в рамках стрессорного ответа и обладает антидепрессивным эффектом. При этом и при ожирении и при депрессии выявляются высокие уровни циркулирующего лептина и состояние лептинорезистентности. Вероятно, поиск новых фармакологических средств для терапии и депрессии и ожирения может быть связан с лептином и механизмами лептинорезистентности [54].

Таким образом, при оценке возможных эндокринных факторов, определяющих связь депрессии и ожирения, очевидна необходимость комплексной оценки с учетом их взаимовлияния.

Факторы внешней среды, влияющие на коморбидность депрессии и ожирения

Ожирение и депрессивное расстройство имеют ряд общих факторов риска, которые способствуют реализации генетической предрасположенности и манифесту этих заболеваний. Хронический психосоциальный стресс считается одним из важнейших триггеров эпизодов депрессии и связан с увеличением веса и последующим развитием ожирения [65; 56].

Один из факторов, оказывающих существенное влияние на риск развития этих заболеваний, – травма детского возраста. Физическое, эмоциональное или сексуальное насилие в раннем возрасте – один из наиболее важных средовых факторов для манифеста депрессии в подростковом и

взрослом периодах [32]. В последнее время, все чаще появляются данные показывающие, что эти травматические переживания имеют также значительное влияние на метаболическое здоровье и повышают риск развития ожирения, СД2 и метаболического синдрома в зрелом возрасте [82;83].

Несбалансированная диета с преобладанием высококалорийных продуктов и отсутствие физических упражнений являются основой увеличения веса, но новые данные также подчеркнули их возможную роль в формировании депрессии [76; 100]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой распространенности неблагоприятных социально-экономических ситуаций, включая нищету, социальную изоляцию, отсутствие поддержки и низкий уровень образования, как у пациентов с ожирением, так и расстройством настроения [101].

Ожирение и психопатологическая структура депрессии

Немаловажным фактором, определяющим конфликтность выводов о связи депрессии и ожирения, может быть и то, что в большинстве исследований анализировались пациенты с депрессивным расстройством без учета клинической вариабельности этого заболевания. Ведь как снижение массы тела, так и ее повышение может быть одним из проявлений депрессивного статуса. Наиболее часто ожирение регистрируется у пациентов с атипичной депрессией [116], в то время, как при меланхолической депрессии распространенность ожирения сравнима с общей популяцией [34; 66].

Когортные исследования, проведенные в последние годы, показали, что повышенный риск формирования ожирения имеется в большей степени у пациентов с атипичной депрессией [68]. Можно предположить, что повышенный риск развития ожирения у пациентов с атипичной депрессией является результатом увеличения потребления пищи и отсутствием физических нагрузок. Однако, риск развития ожирения у пациентов, перенесших эпизод атипичной депрессии, сохраняется и после достижения ремиссии, когда клинические симптомы депрессии, способствующие набору веса, уже разрешены. Кроме того, имеющиеся данные, что у пациентов с ожирением при формировании депрессивного расстройства преобладает атипичная структура, дают возможность предположить, что связь между этими двумя расстройствами обусловлена не только поведенческими факторами [81].

Взаимосвязи между депрессией и ожирением часто описываются как конвергентные и двусторонние. Предпринимаются попытки описания специфических подтипов депрессии, которые характеризуются большей частотой встречаемости ожирения и метаболических проблем, однако решение подобной задачи осложняется крайней гетерогенностью фенотипических проявлений и патофизиологических механизмов и ожирения и депрессии. В тоже время, с позиций транснозологического подхода и концепции Research Domain Criteria Project (RDoC) существование специфического «аффективно-метаболического синдрома» вполне вероятно [81]. Оче-

видно, что поиск и самого синдрома и пациентов с наиболее явными его проявлениями требует изменения точки зрения – от классификационной диагностики депрессии и ожирения к рассмотрению континуумов психопатологических и соматических симптомов разной степен выраженности, которые могут сходиться в области наиболее явных проявлений связи депрессии и ожирения.

Генетические исследования также подтверждают клиническую и генетическую гетерогенность депрессий, а генетический анализ отдельных диагностических признаков депрессии по DSM-IV выявил, что, по меньшей мере, три независимых генетических домена оказывают влияние на клинические проявления [59].

Фенотип депрессий формируется в результате сложного взаимодействия генетических и эпигенетических факторов, семейной отягощенности, особенностей перинатального развития, влияний внешней среды, прежде всего, стресса как на ранних этапах, так и в течение жизни [21]. С этих позиций интерес представляет анализ механизмов, лежащих в основе формировании атипичной депрессии – подтипа, выделенного, прежде всего, на основе специфического соматического симптомокомплекса. Важно, что имеются прямые генетические доказательства в рамках современного близнецового исследования существования атипичной депрессии как феноменологического подтипа депрессивного расстройства с характерными сомато-вегетативными симптомами [109].

Терапевтические аспекты связи депрессии и ожирения

Проблема отсутствия адекватного терапевтического ответа при депрессивном расстройстве остается одной из наиболее актуальных и дискуссионных в клинической психиатрии: у 60% пациентов терапия первым назначенным антидепрессантом оказывается неэффективной, а 15-33% – не отвечают на терапию при использовании множественных адекватных терапевтических курсов [9].

Ожирение оказывает негативное влияние на терапевтический прогноз при использовании антидепрессантов у пациентов с депрессией [93].

С другой стороны, коморбидная депрессия рассматривается как предиктор отрицательного прогноза при коррекции ожирения с использованием не только поведенческих, но и фармакологических и хирургических методов [89].

Недостаточный терапевтический эффект на антидепрессивную терапию у пациентов с ожирением пытались связать с меньшей дозой препарата в пересчете на 1 кг массы тела. Этот показатель влиял на результативность терапии у мужчин, в то время как у женщин такой зависимости обнаружено не было [62]. Данные о половых различиях в механизмах формирования резистентности получены и при изучении гормональных показателей, влияющих на терапевтическую чувствительность [6].

В настоящее время не установлен механизм, объясняющий влияние ожирения на результативность терапии антидепрессантами, но недавнее исследование показывает, что полиморфизм гена лептина связан с устойчивостью к реакции на различные антидепрессанты [63]. Это предполагает существование общего генетического механизма, связывающего ожирение и депрессию.

Влияние снижения массы тела при ожирении на депрессию

Большинство исследований, анализирующие влияние лечения ожирения на депрессивную симптоматику, касаются использования бариатрической хирургии. Их результаты однозначно подтверждают, что потеря веса после бариатрической хирургии способствует снижению выраженности депрессивных проявлений [86]. Исследования также показали, что уменьшение ИМТ значительно коррелирует с уменьшением выраженности депрессии, т. е. у пациентов, потерявших больший вес, наблюдалось более значимое снижение депрессивных симптомов [31; 84].

Тем не менее, большинство из этих исследований не включали пациентов с диагностированным депрессивным расстройством, т.к. оценивались только результаты, полученные при заполнении пациентами с ожирением самоопросников, которые оценивают отдельные депрессивные симптомы.

Исследование, в ходе которого анализировались пациенты, отвечающие критериям депрессивных расстройств, показало, что число больных с текущими депрессивными эпизодами значительно уменьшилось после операции в течение 24-36 месяцев с 32,7% до 14,3% [37]. Кроме того, снижение депрессивных симптомов после бариатрической хирургии было связано со снижением маркеров воспаления, таких как ЦРБ и интерлейкин-6 [43].

Влияние терапии депрессии на ожирение

Прием антидепрессантов, хотя и в меньшей степени чем антипсихотиков, связан с повышенным риском развития тяжелых соматических заболеваний, включая ожирение, дислипидемию, диабет, тиреоидит, гипонатриемию, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания дыхательных путей, ЖКТ, гематологические заболевания, заболевания почек и мышц, также как двигательные расстройства и судороги [35].

Поскольку исследования убедительно показывают, что лечение ожирения снижает выраженность депрессивных симптомов, логично ожидать, что лечение депрессии положительно влияет на ожирение. Анализ современных литературных источников показал, что исследований о лечении депрессии у пациентов с ожирением не так много, а результаты их не убедительны из-за малочисленности изучаемых когорт [57]. Поэтому при анализе этого вопроса приходится опираться на данные о влиянии антидепрессантов на массу тела.

Определенные антидепрессанты существенно отличаются по потенциальной возможности увеличения массы тела [102]. Повышение веса па-

циентов в процессе лечения клиницистами рассматривается как обычный ход терапевтического процесса. И действительно, зачастую нарастание веса на ранних этапах лечения оценивается как положительный эффект, свидетельствующий об антидепрессивной активности. Но данные литературы говорят о необходимости более осторожного подхода к оценке этих клинических изменений. Повышение массы тела более чем на 7% в течение первых 6 недель терапии года приема препарата оказывает негативное соматическое влияние [90], т.к. в дальнейшем снижение массы тела будет крайне проблематичным [26].

Генетические механизмы формирования нежелательных побочных эффектов наиболее важны при анализе вариабельности их возникновения и степени выраженности, а эффекты конкретных препаратов не отражают истинной вариабельности и один и тот же препарат у разных пациентов может оказывать совершенно разные эффекты, в том числе и неблагоприятные.

Значительная межиндивидуальная вариабельность факта формирования, спектра и выраженности метаболических побочных эффектов при использовании антидепрессантов предполагает существенное влияние генетических факторов. В рамках концепции генетического риска развития метаболических побочных эффектов это сложное и многостороннее влияние может быть: 1) независимым источником рисков; 2) существенным модулятором прочих источников риска, связанных как с самим заболеванием, так и с нарушениями липидного, углеводного и энергетического обмена. Истинной причиной межиндивидуальной вариабельности риска развития метаболических побочных эффектов антидепрессантов можно считать сложную комбинацию или систему нескольких вариантов генетических рисков, связанных между собой с иерархическими и аддитивными эффектами. Формальная оценка частоты встречаемости побочных эффектов с использованием «группового» (пол, возраст, стаж терапии) и «фармакологического» (конкретные препараты) уровней риска не достаточна, необходим поиск возможностей прогноза риска развития побочных эффектов до назначения терапии на уровне индивидуального генетического риска. Поиск валидных генетических маркеров на этом уровне выходит за рамки фармакогенетического анализа и требует учета систем генетического контроля патофизиологических механизмов самого заболевания, липидного, углеводного и энергетического обмена. Очевидно, что генетические панели для дальнейших исследований и разработки диагностических систем должны быть расширены с учетом комплексного характера оцениваемых генетических рисков и их взаимодействия.

Возможно, проводимая терапия повышает уровень генетического влияния на риск формирования ожирения, и этот уровень на определенном этапе становится критическим. Риск ожирения в общей популяции связывают с вариантами гена, в частности, полиморфизма rs9939609, гена FTO, кодирующего белок семейства ферментов альфа-кетоглутарат – зависимой

диоксигеназы, активно вовлеченной в энергетический гомеостаз. Его экспрессия усиливается в гипоталамусе в результате пищевой депривации, но не связана с мотивацией потребления пищи. Важным свойством FTO является его активность в отношении деметилирования ДНК и в особенности РНК, что имеет большое значение для эпигенетических процессов. [75]. В современном мета-анализе более чем 13 000 индивидуумов показано, что имеется значительный уровень связи между полиморфизмом гена FTO, депрессией и показателями ИМТ, и депрессия усиливает эффект гена FTO на ИМТ [96].

Кроме того, быстрый набор массы тела и развитие ожирения рассматривают как предиктор отрицательной чувствительности к антидепрессантам у пациентов с депрессивным расстройством [93]. В более поздних исследованиях было показано, что эта закономерность в большей степени присуща трициклическим антидепрессантам, и не прослеживается при использовании СИОЗС [117].

СИОЗС имеют различную вероятность индуцировать прибавку в весе, причем пароксетин вызывал существенное увеличение веса, а флуоксетин и сертралин – незначительное [79], что связывают в первую очередь с влиянием на гистаминовые рецепторы.

В мета-обзорах показана ведущая роль антагонизма к H1 рецепторам в индуцированном антидепрессантами увеличении веса после коррекции по аффинитету к другим исследованным рецепторам [102; 99]. Именно поэтому антидепрессанты с низким аффинитетом к гистаминовым рецепторам (сертралин и бупирон) рассматривают как препараты выбора особенно при лечении пациентов с избыточным весом или пациентов с риском сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [99].

Помимо увеличения веса, антагонизм рецептора H1 также был связан с другими метаболическими нарушениями – более высоким уровнем глюкозы натощак у пациентов, принимающих антидепрессанты с высокой антигистаминной активностью [38].

В клинических исследованиях при использовании сертралина в течение 12 недель было обнаружено его положительное влияние на углеводный обмен, о чем свидетельствовало снижение уровня инсулина [60].

Имеются данные, что некоторые генетические варианты, например, в гене бета-адренорецептора ($\beta 1AR$), связаны с эффективностью сертралина по шкале Гамильтона на интервале 6 недель – носители генотипа CC функционального полиморфизма G1165C, изменяющего пострецепторный эффект, гораздо лучше и чаще отвечали на сертралин, чем носители других генотипов [47].

Носители аллеля Del генотипа DelDel полиморфизма (I/D) rs4291 в гене ангиотензин-превращающего фермента имели лучший терапевтический ответ на сертралин, чем на флуоксетин по шкале Гамильтона на интервале в 12 недель, чем остальные пациенты. [25].

Травмы детского возраста, в частности, жестокое обращение в возрасте менее 7 лет, связано с худшими показателями терапии тремя антидепрессантами на интервале 8 недель: эсциталопрамом, сертралином и венлафаксином. Кроме того, для терапии сертралином выявлен специфический эффект: жестокое обращение в возрасте 4-7 лет ухудшало показатели его эффективности [121]. Этот факт может говорить о специфических механизмах действия сертралина, в большей степени задействующих системы реагирования на стрессоры, возможно и с участием эпигенетических механизмов. Так, например, в экспериментах на животных показано, что сертралин способен снижать воспалительные процессы в мозге на уровне влияния на экспрессию генов IL-1 β и TNF в гиппокампе [107].

Заключение

Депрессия и ожирение – два широко распространенных заболевания, конвергентный эффект которых представляет важную социально-экономическую проблему для медицины и для общества в целом. Общие патофизиологические механизмы формирования и общий генетический риск, а также средовые факторы, способствующие реализации этого риска, позволяют выделить специфический депрессивно-метаболический эндотип, изучение которого даст новые знания об этиологии и патогенезе депрессии, а также позволит оптимизировать терапию. При этом используемые для лечения депрессии антидепрессанты могут рассматриваться как один из факторов, способствующих реализации или модификации риска формирования ожирения у пациентов с депрессией. Различия во влиянии антидепрессантов на риск формирования метаболических нарушений должен учитываться при выборе терапевтических подходов у пациентов со смешанной патологией или имеющих высокий риск формирования ожирения и других кардиометаболических расстройств.

Использование у пациентов с соматической патологией протективного влияния антидепрессантов в настоящее время имеет только теоретическое обоснование, из чего следует необходимость проведения проспективных исследований для определения соотношения риска и пользы в отношении соматического статуса пациентов [17].

Литература

1. Ганзенко М.А., Байрамов А.А., Грицевская Е.М., Мазо Г.Э. Роль прогестерона в формировании депрессии в период менопаузального перехода. // Журнал Психическое здоровье. – 2017. - №2. – С. 85 – 90.
2. Дубинина Е.Е., Мазо Г.Э., Щедрина Л.В. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. // Журнал Психическое здоровье. – 2017. – №7. – С. 26 – 27.
3. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть 1// Успехи физиологических наук. – 2018. - Т. 49. -№ 1. - С. 28-49.

4. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э., Юшин К.В. Процессы нейрогенеза и нейродегенерации при депрессивных расстройствах. // Ж. Психическое здоровье. – 2016. – №7. – С. 29-36.

5. Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при депрессии: актуальное состояние проблемы. // Журнал Психическое здоровье. – 2017. – №8. – С. 27-34.

6. Крижановский А.С., Щедрина Л.В., Дубинина Е.Е., Мазо Г.Э. Роль нейроэндокринных показателей в формировании терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве. // Журнал Психическое здоровье. – 2017. – №4. – С. 10-16.

7. Мазо Г.Э., Ганзенко М.А. Депрессии у женщин в период менопаузального перехода // Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина. – 2016. – №6. – Т.18. – С. 30-37.

8. Мазо Г.Э., Дубинина Е.Е., Крижановский А.С. Нейровоспаление и депрессия: роль окислительного стресса, гормональных и клеточных факторов. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т.114. – №1. – С. 80-84.

9. Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Ганзенко М.А., Грицевская Е.М., Фадеев Д.В., Палкин Ю.Р., Лиманкин О.В., Незнанов Н.Г. Терапевтическая резистентность при депрессии как объект междисциплинарного биомедицинского исследования Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – Т. 27. – № 4. – С. 70-80.

10. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. / Издание второе, дополненное. – СПб. – Ладога, 2013. – 372 с.

11. Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Патофизиологические механизмы формирования депрессии: фокус на грелин. // Журнал Психическое здоровье. – 2017. – №1. – С. 63 – 69.

12. Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Патофизиологические механизмы формирования депрессии: фокус на лептин. // Ж. Психическое здоровье. – 2016. – №6. – С. 72-78.

13. Мазо Г.Э., Шманева Т.М. Связь между депрессией и ожирением: иллюзия или реальность. // Журнал Психические расстройства в общей медицине. – 2012. – №1. – С. 42-46

14. Мазо Г.Э., Шманева Т.М., Соколян Н.А. Факторы риска фармакогенной прибавки веса у пациентов с депрессивным расстройством. // Журнал Психические расстройства в общей медицине. – 2013. – №1. – С. 15-21.

15. Муромцева Г. А. с соавт. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13. – №6. – С. 4-11.

16. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Горобец Л.Н. Атипичная депрессия: от фенотипа к эндофенотипу. // Журнал Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т26. – №3. – С. 5-16.

17. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О. Депрессия как предиктор соматических заболеваний: патофизиологические предпосылки и генетический риск// *Успехи физиологических наук.* – 2017. – Т. 48. – №4. – С. 29-39.
18. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации), – Санкт-Петербург. – 2017. – С.164.
19. Adams T.D., Gress R.E., Smith S.C. et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. // *N. Engl. J. Med.* – 357. – 2007. – P. 753-761.
20. Alhajji L., Nemeroff C.B. Personalized Medicine and Mood Disorders. // *Psychiatr Clin North Am.* – 2015. – Sep. – 38(3). – P. 395-403. doi: 10.1016/j.psc.2015.05.003.
21. Amare A.T., Schubert K.O., Klingler-Hoffmann M., Cohen-Woods S., Baune B.T. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. // *J Transl Psychiatry.* – 2017. – Jan 24. – 7(1):e1007. doi: 10.1038/tp.2016.261
22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.)*. – APA. - Washington, DC . – 1994. – DSM-IV.
23. Arborelius L., Owens M. J., Plotsky P. M., & Nemeroff C. B. The role of corticotropinreleasing factor in depression and anxiety disorders. // *Journal of Endocrinology.* - 1999. - 160(1). – P. 1-12.
24. Atlantis E., Baker, M., 2008. Obesity effects on depression: systematic review of epidemiological studies. // *Int. J. Obes.* – 2005. - 32 (6). – P. 881-891.
25. Bahramali E., Firouzabadi N., Yavarian I., Shayesteh M.R., Erfani N., Shoushtari A.A., Asadpour R. Influence of ACE gene on differential response to sertraline versus fluoxetine in patients with major depression: a randomized controlled trial. // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2016. – Sep. – 72(9). – P. 1059-64. doi: 10.1007/s00228-016-2079-0.
26. Bak M., Franssen A., Janssen J., van Os J., Drukker M. Almost All Antipsychotics Result in Weight Gain: A Meta-Analysis. – *PLoS ONE.* – 2014. – Vol.9. – P. 94-112.
27. Bell C.G. The Epigenomic Analysis of Human Obesity. // *Obesity (Silver Spring).* – 2017. – Sep. – 25(9). – P. 1471-1481. doi: 10.1002/oby.21909.
28. Blakemore S. J., & Choudhury S. Development of the adolescent brain: Implications for executive function and social cognition. // *Journal of Clinical Child Psychology and Psychiatry/* – 2006. – 47(3). – P. 296-312.
29. Bornstein S.R., Schuppenies A., Wong M.L., Licinio J. Approaching the shared biology of obesity and depression: the stress axis as the locus of gene-environment interactions. // *Mol Psychiatry.* – 2006. – Oct. – 11(10). – P. 892-902.
30. Brown E. S., Varghese F. P. & McEwen B. S. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? // *Biol. Psychiatry.* – 2004. – 55. – P. 1-9.
31. Burgmer R., Legenbauer T., Muller A., de Zwaan M., Fischer C., Herpertz S. Psychological outcome 4 years after restrictive bariatric surgery. // *Obes Surg.* – 2014. – 24. – P. 1670-8.

32. Carr C.P., Martins C.M., Stingel A.M., Lemgruber V.B., Juruena M.F. The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes. / *J. Nerv. Mental Dis.* - 2013. - 201(12). – P. 1007-1020.
33. Chiriboga D.E., Ma, Y., Li, W., Olendzki, B.C., Pagoto, S.L., Merriam, P.A., Matthews, C.E., Hebert, J.R., Ockene I.S. Gender differences in predictors of body weight and body weight change in healthy adults. // *Obesity* (Silver Spring, MD). – 2008. –16 (1). P. 137-145.
34. Cizza G., Ronsaville D.S., Kleitz H. et al. Clinical subtypes of depression are associated with specific metabolic parameters and circadian endocrine profiles in women: the power study. // *PLoS ONE.* - 2012. - 7 (1). – P. 289-292.
35. Correll C.U., Detraux J., De Lepeleire J., De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. // *World Psychiatry.* – 2015. – Jun. – 14(2). – P. 119-36. doi: 10.1002/wps.20204
36. Davis S.R., & Tran J. Testosterone influences libido and well being in women. // *Trends in Endocrinology and Metabolism.* – 2001. – 12(1). – P. 33-37.
37. de Zwaan M., Enderle J., Wagner S., Muhlhans B., Ditzen B., Gefeller O. et al. Anxiety and depression in bariatric surgery patients: a prospective, follow-up study using structured clinical interviews. // *J Affect Disord.* – 2011. – 133. – P. 61-8.
38. Derijks H.J., Meyboom R.H.B., Heerdink E.R., De Koning F.H., Janknegt R., Lindquist M., Egberts A.C. The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - 2008. – 64. – P. 531-538.
39. Devaux M., Sassi F. Social inequalities in obesity and overweight in 11 OECD countries. // *Eur. J. Public Health.* – 2013. – 23 (3). – P. 464-469.
40. Dixon J.B. Endocrine Aspects of Obesity// *Molecular and Cellular Endocrinology.* – 2010. – Vol. 316. – Issue 2. – 25 March. P. 104-108. doi:10.1016/j.mce.2009.07.008;
41. Dixon J., Dixon M., & O'Brien P. Depression in association with severe obesity—Changes with weight loss. // *Archives of Internal Medicine.* – 2003. – 163. – P. 2058-2065.
42. Dong C., Sanchez L., & Price R. Relationship of obesity to depression: A family-based study. // *International Journal of Obesity.* – 2004. – 28. – P. 790-795.
43. Emery C.F., Fondow M.D., Schneider C.M., Christofi F.L., Hunt C., Busby A.K. et al. Gastric bypass surgery is associated with reduced inflammation and less depression: a preliminary investigation. // *Obes Surg.* – 2007. – 17. – P. 759-63.
44. Fabbri C., Hosak L., Mössner R., Giegling I., Mandelli L., Bellivier F., Claes S., Collier D.A. et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics: Genetics, epigenetics and gene expression markers of major depressive disorder and antidepressant response. // *World J Biol Psychiatry.* – 2017. – Feb. – 18(1). – P. 5-28. doi: 10.1080/15622975.2016.1208843.

45. Faith M.S., Butryn M., Wadden T.A., Fabricatore A., Nguyen A.M., Heymsfield S.B. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. // *Obes. Rev.* – 2011. – 12 (5). – P. e438-e453. (An official journal of the International Association for the Study of Obesity).
46. Ferrari F., Villa R.F. The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. // *Mol Neurobiol.* – 2017. – Sep. – 54(7). – P. 4847-4865. doi: 10.1007/s12035-016-0032-y.
47. Firouzabadi N., Raeesi R., Zomorrodian K., Bahramali E., Yavarian I. Beta Adrenoceptor Polymorphism and Clinical Response to Sertraline in Major Depressive Patients. // *J Pharm Pharm Sci.* – 2017. – 20. P. 1-7. doi: 10.18433/J3W31F.
48. Franks P.W., Atabaki-Pasdar N. Causal inference in obesity research. // *J Intern Med.* – 2017. – Mar. - 281(3). – P. 222-232. doi: 10.1111/joim.12577.
49. Friedman M. A., Brownell K. D. Psychological correlates of obesity: Moving to the next research generation. // *Psychological Bulletin.* – 1995. – 117. – P. 3-20.
50. Gecici O., Kuloglu M., Atmaca M., Tezcan A. E., Tunckol H., Emul H. M. et al. High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features. // *Psychiatry and Clinical Neuroscience.* – 2005. – 59(6). – P. 736-738.
51. Goodarzi M.O. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Sep 14. – pii: S2213-8587(17)30200-0. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30200-0.
52. Goodman E., Whitaker, R.C. A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity. // *Pediatrics.* – 2002. – 110 (3). – P. 497-504.
53. Halbreich U. Major depression is not a diagnosis, it is a departure point to differential diagnosis: Clinical and hormonal considerations. // *Psychoneuroendocrinology.* - 2006. – 21. – P. 16-22.
54. Haleem D.J. Drug Targets for Obesity and Depression: From Serotonin to Leptin. // *Curr Drug Targets.* – 2016. – 17(11). – P. 1282-91.
55. Hiles S.A., Révész D., Lamers F., Giltay E., Penninx B.W. Bidirectional prospective associations of metabolic syndrome components with depression, anxiety, and antidepressant use. // *Depress Anxiety.* – 2016. – Aug;33(8). – P. 754-64. doi: 10.1002/da.22512.
56. Horesh N., Apter A., Zalsman G. Timing, quantity and quality of stressful life events in childhood and preceding the first episode of bipolar disorder. // *J. Affect. Disord.* – 2011. – 134 (1-3). – P. 434-437.
57. Jantaratnotai N., Mosikanon K., Lee Y., McIntyre R. S. The interface of depression and obesity. // *Obesity Research & Clinical Practice.* – 2017. – 11. – P. 1-10. doi: 10.1016/j.orcp.2016.07.003.
58. Johnston E., Johnston S., McLeod P., & Johnston M. The relation of body mass index to depressive symptoms. // *Canadian Journal of Public Health.* – 2004. – 95. – P. 179-183.

59. Kendler K.S., Aggen S.H., Neale M.C. Evidence for multiple genetic factors underlying DSM-IV criteria for major depression. // *JAMA Psychiatry*. – 2013. – 70. – P. 599-607.
60. Kesim M., Tiryaki A., Kadioglu M., Muci E., Kalyoncu N.I., Yaris E. The effects of sertraline on blood lipids, glucose, insulin and HBA1C levels: a prospective clinical trial on depressive patients. // *J. Res. Med. Sci.* – 2011. – 16. – P. 1525-1531.
61. Kessler R. C., McGonagle K. A., Swartz M., Blazer D. G., & Nelson C. B. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. // *Journal of Affective Disorders*. – 1993. – 29(2-3). – P. 85-96.
62. Khan A., Schwartz K.A., Kolts R.L., Brown W.A. BMI, sex, and antidepressant response. // *J Affect Disord*. – 2007. – 99. – P. 101-6.
63. Kloiber S., Ripke S., Kohli M.A., Reppermund S., Salyakina D., Uher R. et al. Resistance to antidepressant treatment is associated with polymorphisms in the leptin gene, decreased leptin mRNA expression, and decreased leptin serum levels. // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2013. – 23. – P. 653-62.
64. Kraus T., Zimmermann U., Schuld A., Haack M., Hinze-Selch D., & Pollmacher T. The physiopathology of weight regulation during treatment with psychotropic drugs. // *Progress in Neurology*. - 2001. – 69(3). – P. 116-137.
65. Kyrou I., Chrousos G.P., Tsigos C. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006. – 1083. – P. 77-110.
66. Lamers F., de Jonge P., Nolen W.A. et al. Identifying depressive subtypes in a large cohort study: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). // *J. Clin. Psychiatry*. - 2010. – 71(12). – P. 1582-1589.
67. Lang U.E., Beglinger C., Schweinfurth N., Walter M., Borgwardt S. Nutritional aspects of depression. // *Cell Physiol Biochem*. – 2015. – 37(3). – P. 1029-43. doi: 10.1159/000430229. Epub 2015 ;
68. Lasserre A.M., Glaus J., Vandeleur C.L., Marques-Vidal P., Vaucher J., Bastardot F. et al. Depression with atypical features and increase in obesity, body mass index, waist circumference, and fat mass: a prospective, population-based study. // *JAMA Psychiatry*. – 2014. – 71. P. 880-8.
69. Lewinsohn P.M., Gotlib I.H., & Seeley J. R. Adolescent psychopathology: IV. Specificity of psychosocial risk factors for depression and substance abuse in older adolescents. // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. – 1995. – 34(9). – P. 1221-1229.
70. Licinio J., Caglayan S., Ozata M., Yildiz B.O., de Miranda P.B., O’Kirwan F. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2004. – 101. – P. 4531-6.
71. Liebowitz M.R., Quitkin F.M. Stewart J.W. et al Phenelzine vs imipramine in atypical depression. A preliminary report // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1984. – 41. – P. 660-677.

72. Lier H.O., Biringer E., Stubhaug B., Tangen T. Prevalence of psychiatric disorders before and 1 year after bariatric surgery: the role of shame in maintenance of psychiatric disorders in patients undergoing bariatric surgery. // *Nord J Psychiatry*. – 2013. – 67. – P. 89-96.

73. Lisoway A.J., Zai C.C., Tiwari A.K., Kennedy J.L. DNA methylation and clinical response to antidepressant medication in major depressive disorder: A review and recommendations. // *Neurosci Lett*. – 2017. - Jan 4. pii: S0304-3940(16)31019-9. doi: 10.1016/j.neulet.2016.12.071.

74. Llana P., Garcia-Portilla M.P. et al. Depressive disorders and the menopause transition. // *Maturitas*. – 2012. – 71. – P. 120–30.

75. Loos R.J., Yeo GS. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene// *Nat Rev Endocrinol*. – 2014. – Jan. - 10(1). P. 51-61. doi: 10.1038/nrendo.2013.227. Epub 2013 Nov 19.

76. Lopresti A.L., Hood S.D., Drummond P.D. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. // *J. Affect. Disord*. – 2013. – 148 (1). – P. 12–27.

77. Luppino F.S., de Wit L.M., Bouvy P.F., Stijnen T., Cuijpers P., Penninx B.W. et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. // *Arch Gen Psychiatry*. – 2010. – 67. – P. 220-229.

78. Luz C., Dornelles F., Preissler T., Collaziol D., da Cruz I.M., Bauer M.E. Impact of psychological and endocrine factors on cytokine production of healthy elderly people. // *Mech Ageing De*. – 2003. – 124. – P. 887.

79. Maina G., Albert U., Salvi V., Bogetto F. Weight gain during long-term treatment of obsessive-compulsive disorder: a prospective comparison between serotonin reuptake inhibitors. // *J. Clin. Psychiatry*. – 2004. – 65 (10). – P. 1365-1371.

80. Mannan M., Mamun A., Doi S, Alexandra Clavarino A. Is there a bidirectional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2016. – 21. – P. 51-66.

81. Mansur R.B., Brietzke E., McIntyre RS. Is there a “metabolic-mood syndrome”? A review of the relationship between obesity and mood disorders. // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2015. – May. – 52. – P.89-104. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.12.017.

82. Midei A.J., Matthews K.A., Bromberger J.T. Childhood abuse is associated with adiposity in midlife women: possible pathways through trait anger and reproductive hormones. // *Psychosom Med.* , 2010. – 72 (2). – P. 215-223.

83. Midei A.J., Matthews K.A., Chang Y.F., Bromberger J.T. Childhood physical abuse is associated with incident metabolic syndrome in mid-life women. // *Health Psychol*. – 2013. – 32 (2). – P. 121-127.

84. Mitchell J.E., King W.C., Chen J.Y., Devlin M.J., Flum D., Garcia L. et al. Course of depressive symptoms and treatment in the longitudinal assessment of bariatric surgery (LABS-2) study. // *Obesity (Silver Spring)*. – 2014. – 22. – P. 1799-806.

85. Moran L.J., Misso M.L., Wild R.A. et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* – 2010. – Vol.16. – No 4. – P. 347-363.

86. Muhlhans B., Horbach T., de Zwaan M. Psychiatric disorders in bariatric surgery candidates: a review of the literature and results of a German prebariatric surgery sample. // *Gen Hosp Psychiatry.* – 2009. – 31. – P. 414-21.

87. Mullins N., Lewis C.M. Genetics of Depression: Progress at Last. // *Curr Psychiatry Rep.* – 2017. – Aug. – 19(8). – P. 43. doi: 10.1007/s11920-017-0803-9

88. OECD. Health at a Glance 2013: OECD Indicators. / OECD Publishing, - 2013. <http://dx.doi.org/10.1787/health-glance-2013-en>

89. Ohsiek S., Williams M. Psychological factors influencing weight loss maintenance: an integrative literature review. // *J. Am. Acad. Nurse Pract.* – 2011. – 23 (11). – P. 592-601.

90. Otañfio L.M., Izquierdo L.B., Mondragón A.G., Pinedo M.A., Ayerdi I.Q. After six months of anti-psychotic treatment: Is the improvement in mental health at the expense of physical health? // *Rev PsiquiatrSaludMent (Barc.).* – 2013. – 6(1). – P. 26-32.

91. Pagoto S., Schneider K.L., Whited M.C. et al. Randomized controlled trial of behavioral treatment for comorbid obesity and depression in women: the Be Active Trial. // *Int. J. Obes. (Lond.)* – 2013. – 37 (11). – P. 1427-1434.

92. Pan A., Keum N., Okereke O.I., Sun Q., Kivimaki M., Rubin R.R. et al. Bidirectional Association Between Depression and Metabolic Syndrome: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. // *Diabetes Care.* – 2012. – 35. – P. 1171-1180.

93. Papakošťas G.I., Petersen T., Iosifescu D.V. et al. Obesity among outpatients with major depressive disorder. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2005. – 8. – P. 59-63.

94. Poštarnak M.A. Biological markers of atypical depression. // *Harv. Rev. Psychiatry.* – 2003. – 11. – P. 1-7.

95. Qasim A., Turcotte M., de Souza R.J., Samaan M.C., Champredon D., Dushoff J., Speakman J.R., Meyre D. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. / *Obes Rev.* - 2018. – Feb. – 19(2) – P. 121-149. doi: 10.1111/obr.12625. Epub 2017 Nov 16.

96. Rivera M., Locke A.E., Corre T., Czamara D., Wolf C., Ching-Lopez A., Milaneschi Y., Kloiber S., Cohen-Woods S., Rucker J., Aitchison K.J. et al. Interaction between the FTO gene, body mass index and depression: meta-analysis of 13701 individuals. // *Br J Psychiatry.* – 2017. – Aug. – 211(2). – P. 70-76. doi: 10.1192/bjp.bp.116.183475.

97. Roberts R., Deleger S., Strawbridge W., & Kaplan G. Prospective association between obesity and depression: Evidence from the Alameda County Study. // *International Journal of Obesity.* – 2003. – 27. – P. 514-521.

98. Rubin R., Dinan T.G., Scott L.V. The neuroendocrinology of affective disorders. In *Hormones, Brain and Behaviour* (eds Pfaff D, Arnold AP, Etgen AM, Fahrbach SE, Moss RL, Rubin RT). // Academic Press. – New York. – 2001. – P. 467-514.

99. Salvi V., Mencacci C., Barone-Ades F. H1-histamine receptor affinity predicts weight gain in antidepressants. // *European Neuropsychopharmacology*. – 2016. – 26. – P. 1673-1677.

100. Sanhueza C., Ryan L., Foxcroft D.R. Diet and the risk of unipolar depression in adults: systematic review of cohort studies. // *J. Hum. Nutr. Diet.* – 2013. – 26 (1). – P. 56-70

101. Sassi F., Devaux M., Church J. Education and Obesity in Four OECD Countries. // *OECD Health Working Paper.*, 2009. – N.46. – OECD Publishing. – Paris. <http://dx.doi.org/10.1787/5km4psmtn8zx-en>.

102. Serretti A., Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2010. – 71 (10). – P. 1259-1272.

103. Sestán-Pesa M., Horvath T.L. Metabolism and Mental Illness. // *Trends Mol Med.* – 2016. – Feb. – 22(2). – P. 174-83. doi: 10.1016/j.molmed.2015.12.003. Epub 2016 Jan 14.

104. Shah R., Gayat E., Januzzi J.L. et al. Body mass index and mortality in acutely decompensated heart failure across the world: a global obesity paradox. // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – 63. – P. 778-785.

105. Sharma D., Wang J., Fu P.P., Sharma S., Nagalingam A., Mells J., Handy J., Page A.J., Cohen C., Anania F.A., Saxena N.K. Adiponectin antagonizes the oncogenic actions of leptin in hepatocellular carcinogenesis. // *Hepatology.* – 2010. – Nov. – 52(5). – P. 1713-22.

106. Shawn T. *The Cortisol Connection*, second ed. // Hunter House Publisher. – 2002. – P. 82-100.

107. Sitges M., Gómez C.D., Aldana B.I. Sertraline reduces IL-1 β and TNF- α mRNA expression and overcomes their rise induced by seizures in the rat hippocampus. // *PLoS One.* – 2014. – Nov. – 3. – 9(11). – P. e111665. doi: 10.1371/journal.pone.0111665.

108. Steiner M., Dunn E., & Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. // *Journal of Affective Disorders.* – 2003. – 74(1). – P. 67-83.

109. Sullivan P.F., Prescott C.A., Kendler K.S. The subtypes of major depression in a twin registry. // *J Affect Disord.* – 2002. – Apr. – 68(2-3). – P. 273-84.

110. Sun X., Li P., Yang X., Li W., Qiu X., Zhu S.. From genetics and epigenetics to the future of precision treatment for obesity. // *Gastroenterol Rep (Oxf).* – 2017. – Nov. – 5(4). – P. 266-270. doi: 10.1093/gastro/gox033.

111. Susman E. J., Inoff-Germain G., Nottelmann E. D., Loriaux D. L., Cutler G. B., & Chrousos, G. P. Hormones, emotional dispositions, and aggressive attributes in young adolescents. // *Child Development.* – 1987. – 58(4). – P. 1114-1134.

112. Svartberg J. et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study. // *Europ J Epidemiol.* – 2004. – 19(7). – P. 657-63.
113. Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause. // *Diabetologia.* – 2008. – 51. – P. 1781-1789.
114. Thase M.E. Managing medical comorbidities in patients with depression to improve prognosis. // *J Clin Psychiatry.* – 2016. – Feb. – 77. – Suppl 1. – P. 22-7. doi: 10.4088/JCP.14077su1c.04
115. Tobias D.K., Pan A., Jackson C.L. et al. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – 370 (3). – P. 233-244.
116. Toups M.S., Myers A.K., Wisniewski S.R. et al. Relationship between obesity and depression: characteristics and treatment outcomes with antidepressant medication. // *Psychosom Med.* – 2013. – 75 (9). – P. 863-872.
117. Uher R., Mors O., Hauser J. et al. Body weight as a predictor of antidepressant efficacy in the GENDEP project. // *J. Affect. Disord.* – 2009. – 118. – (1-3). – P. 147-154.
118. Weber-Hamann B., Hentschel F., Knieß A. et al. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. // *Psychosom Med.* – 2002. – 64. – P. 274-7.
119. WHO, 2012. Depression, From <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/index.html>;
120. WHO, 2014. Obesity and overweight In: WHO Fact Sheet No 311. Behavior Therapy. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
121. Williams L.M., Debattista C., Duchemin A.M., Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. // *Transl Psychiatry.* – 2016. – May. – 3. – 6. – P. e799. doi: 10.1038/tp.2016.61
122. Yamada N., Katsuura G., Ochi Y., Ebihara K., Kusakabe T., Hosoda K., Nakao K. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. // *Endocrinology.* – 2011. – Jul. – 152(7) – P. 2634-43.
- Zamora E., Lupón J., de Antonio M. et al. The obesity paradox in heart failure: is etiology a key factor? // *Int J Cardiol.* – 2013. – 166. P. 601-5.

Факторы риска фармакогенной прибавки веса у пациентов с аффективным расстройством

Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Незнанов Н.Г.

Введение

Персонализированная медицина – современный тренд в развитии терапевтического менеджмента – сфокусирована на проблемах эффективного использования препаратов и дифференцированного подхода к их назначению. Но персонализированный подход должен учитывать не только проблемы эффективности, но и побочные эффекты лечения и связанные с ними возможные осложнения. Причем особого внимания заслуживает вопрос профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с депрессивным расстройством.

В течение последних 10 лет в научной литературе широко анализируется вопрос о связи сердечно-сосудистых заболеваний с расстройствами настроения и в первую очередь депрессией (Williams S.A. et al., 2002; Незнанов Н.Г., Шляхто Е.В. с соавт., 2009; Смулевич А.Б., 2011; Козлова С.Н., Шляхто Е.В., Голубев А.В., Крылова Ю.С., Незнанов Н.Г., 2011). Косвенно о связи депрессии и сосудистых заболеваний могут свидетельствовать данные о высокой распространённости у пациентов с аффективными нарушениями метаболического синдрома, который рассматривается как фактор риска развития сердечной патологии. Если в общей популяции выявляемость метаболического синдрома составляет 13-15%, то в группе пациентов с депрессивными расстройствами достигает 36-58% (Kinder L.S. et al., 2004; Heiskanen T.H. et al., 2006; Rääkkönen K. et al., 2002; Tuula H. Heiskanen et al., 2006).

При рассмотрении терапевтического процесса депрессии с позиции менеджмента, побочные эффекты относятся к группе факторов, которые допустимо анализировать с точки зрения управления рисками. Из чего следует необходимость выделения специфических показателей, которые с одной стороны могут являться предикторами развития рисков, с другой стороны – их эффективный контроль и минимизация способствует снижению возможности возникновения побочных эффектов и осложнений. Для эффективного терапевтического менеджмента депрессии в качестве фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний мы предлагаем рассматривать показатель фармакогенной прибавки веса (ФПВ). Такой подход определяет следующее:

- Показатели, характеризующие ожирение (прежде всего абдоминальную форму), обязательный компонент метаболического синдрома – факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Консенсус группы организаций..., 2007)

- Нарастание массы тела – показатель, который влечет за собой развитие других компонентов метаболического синдрома (нарушений углеводного и липидного обмена), и, следовательно, определяет риски формирования сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа (Folsom A.R. et al., 2000; Ardern C. et al., 2003).
- На ранних стадиях метаболический синдром является потенциально обратимым состоянием, и при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности его основных проявлений (Чазова И.Е., 2004).
- Изучение особенностей формирования ФПВ у пациентов с аффективными расстройствами определяется участием в патогенезе депрессии эндокринных нарушений (Weber-Hamann B. et al., 2005; Weber-Hamann B. et al., 2006; Vogelzangs N. et al., 2007), которые могут способствовать большей уязвимости пациентов к увеличению массы тела и ее последствий.
- Современная фармакотерапия, применяемая при лечении пациентов с аффективными расстройствами, в зависимости от используемого препарата (или комбинации препаратов) имеет отличия по влиянию на массу тела. Если трициклические антидепрессанты – препараты, использование которых влечет увеличение массы тела, то селективные ингибиторы обратного захвата серотонина практически не оказывают влияние на этот показатель (Weber-Hamann, 2006).

Таким образом, своевременное выявление ФПВ и применение соответствующих изменений терапевтической тактики способствует минимизации рисков развития метаболического синдрома, а, следовательно, и рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний. Все это определяло проведение исследования, целью которого и являлся анализ рисков развития ФПВ у пациентов с депрессивными нарушениями.

Материал и методы исследования.

В исследование было включено 89 пациентов, проходящих лечение в отделении биологической терапии психически больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева. Критерии включения: возраст от 18 до 60 лет, наличие актуальной депрессивной симптоматики в рамках диагностических критериев МКБ-10 для аффективных расстройств. Пациенты с серьезной соматической патологией, диабетом в стадии декомпенсации, а также женщины, принимающие комбинированные оральные контрацептивы или гормонозаместительную терапию в период постменопаузального перехода, не включались в исследование. Все пациенты получали стандартную антидепрессивную терапию, соответствующую современным подходам к терапии депрессии в течение 6 недель.

Основные характеристики обследованных пациентов приведены в таблице №1.

Таблица № 1**Основные характеристики обследованных пациентов**

Количество мужчин	30 (34%)	
Количество женщин	59 (66%)	
Средний возраст пациентов	45,0 ± 11,5 лет	
Количество пациентов до 40 лет	25 (28%)	
Количество пациентов старше 40 лет	64 (72%)	
Количество перенесенных аффективных приступов	Менее 3 приступов	24 (27%)
	Более 3 приступов	65 (73%)
Длительность заболевания	До 1 года	7 (8%)
	До 5 лет	20 (23%)
	Более 5 лет	62 (69%)
Рекуррентное депрессивное расстройство	50 (56,1%)	
Биполярное расстройство	39 (43,9%)	

Терапевтическая чувствительность пациентов производилась на основании данных шкалы HDRS-17 (Hamilton M., 1959). Для оценки особенностей пищевого поведения был использован Голландский опросник пищевого поведения (DEBQ) (The Dutch Eating Behaviour Questionnaire) (Van Strien T. et al., 1986). Показатели нормы: для подшкалы ограничительного поведения – 2,4; для подшкалы экстернального поведения – 1,8; для подшкалы эмоционального поведения – 2,7. При повышении этих значений регистрировались нарушения пищевого поведения.

В качестве методов обследования использовались: клинический, антропометрический и лабораторные методы.

Проводилось гормональное и биохимическое обследование пациентов: оценивались показатели тиреоидной оси (ТТГ, Т3 св., Т4 св.), половой оси (тестостерон, Е2 эстрадиол), определялись уровни лептина, инсулина, апо-липопротеидов А, аполипопротеидов В, липидограмма.

Результаты исследования

Традиционно ФПВ определяется как увеличение веса на 5% в процессе проведения фармакотерапии (Allison D. et al. 1999). Этот показатель был разработан с учетом того, что именно такая прибавка веса может ухудшить метаболические показатели и свидетельствовать об увеличении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа. Но ФПВ была определена для любых терапевтических вмешательств без учета особенностей клинической картины изучаемой патологии. Вместе с тем, изменения массы тела при депрессии имеют свои особенности, которые целесообразно учитывать при оценке ФПВ. Изменение массы тела – одно из наиболее часто регистрируемых сомато-вегетативных наруше-

ний, свойственных депрессии. Причем, симптомом депрессии может быть как резкое снижение массы тела, так и нарастание массы тела. В случаях, когда масса тела пациента снижается в течение депрессивного эпизода, восстановление свойственных ему показателей можно рассматривать как позитивные терапевтические преобразования. В анализируемой нами литературе, мы не нашли описаний специфических подходов к регистрации ФПВ у пациентов с депрессией. Поэтому, в приведенном исследовании мы сочли корректным ФПВ регистрировать при увеличении массы тела на 5% после достижения показателей, свойственных пациенту до развития депрессивного состояния.

В таблице №2 приведены данные о изменении массы тела изучаемых пациентов в процессе 6 недельной терапии.

Таблица №2

Изменения массы тела в процессе терапии

Изменение массы тела	Количество пациентов	Мужчины	Женщины
Снижение массы тела	10 (11%)	1 (3,4%)	9 (15,2%)
Масса тела увеличилась до уровня, свойственного пациенту	17 (19%)	5(16,6%)	12(20,3%)
Увеличение массы тела	34 (38%)	15 (50%)	19(32,2%)
ФПВ	28 (32%)	9 (30%)	19(32,2%)

Приведенные данные свидетельствуют, что ФПВ в изучаемой выборке была зарегистрирована у 32% пациентов, получавших стандартную терапию в течение 6 недель. Причем с одинаковой частотой она встречалась как у мужчин, так и у женщин.

Была проведена оценка влияния характера терапии на риски развития ФПВ. С этой целью пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли 45 пациентов, получавших монотерапию антидепрессантами (СИОЗС или СИОЗСН). Вторая группа – 19 пациентов, которым проводилось комбинированное лечение с использованием антидепрессантов в сочетании с метаболически нейтральными препаратами. Отдельно была выделена группа 25 человек, в которой антидепрессанты использовались в сочетании с оланзапином – препаратом, имеющим метаболически негативный спектр (Koller E. et al., 2001, 2002; Newcomer J.W., et al., 2004). При использовании монотерапии антидепрессантами ФПВ регистрировалась достаточно редко (только у 2% пациентов). Существенно чаще ($p < 0,001$) этот показатель был зарегистрирован при использовании комбинированной терапии – у 19% пациентов третьей группы, у пациентов второй группы ФПВ встречалась в 10% случаев. Причем, обращает на себя внимание, что при использовании сочетанной терапии антидепрессантов с метаболически нейтральными препаратами или метаболически негативным антип-

сихотиком (оланзапином) статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$). Это можно объяснить тем, что у пациентов с депрессией оланзапин применялся в малых дозах, не превышающих 7,5 мг в сутки, а влияние на массу тела является дозозависимым побочным эффектом (Горобец Л.Н., 2008).

Анализ изучения влияния характеристик заболевания на развитие ФПВ приведен на рисунке №1

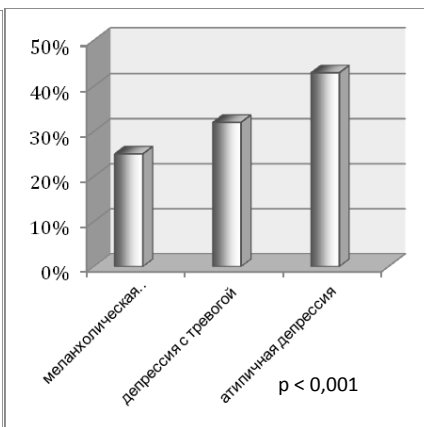
Рисунок № 1

Влияние характеристик заболевания на ФПВ

Влияние течения заболевания



Влияние клинической структуры депрессии



Полученные данные выявили, что течение заболевания существенно не оказывало влияния на риск развития ФПВ. При биполярном течении этот показатель был зарегистрирован у 10% пациентов, при рекуррентном течении – у 21% ($p = 0,091$).

Анализ влияния клинической структуры депрессивного состояния на риски развития ФПВ был основан на современных положениях, предполагающих, что отличия в психопатологической структуре депрессивных состояний характеризуют не только их клиническое разнообразие, но и различия в патогенетических механизмах, касающиеся как задействованности моноаминовых механизмов (Parker, 2000; Parker et al., 2000), так и функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (Weber-Namann B. et al., 2005; Weber-Namann B. et al., 2006; Vogelzangs N. et al., 2007). Наиболее обоснованными эти различия определяются при меланхолической, атипичной депрессии, а также при депрессии с проявлениями тревоги. Было сделано предположение, что депрессии различной психопатологической

структуры могут иметь и различную тропность к формированию метаболических нарушений. Используемая классификация МКБ-10 предполагает выделение депрессий различной тяжести, в то время как для выделения клинической структуры депрессии нет четких ориентиров. Выделенная в МКБ-10 депрессия с соматическими симптомами только условно может рассматриваться как эквивалент меланхолической депрессии. Необходимо отметить, что термин «атипичная депрессия» весьма распространен в психиатрической литературе и под ним описываются разнообразные по клиническим проявлениям депрессивные состояния. Учитывая специфику данного исследования, был использован подход к определению атипичной депрессии, который более присущ американской и западноевропейской психиатрии. Именно поэтому для данного фрагмента работы с целью более точного выделения меланхолической и атипичной депрессии были использованы критерии, предложенные в DSM-IV-TR. Были получены результаты, которые подчеркнули, что именно при атипичной депрессии, одним из клинических проявлений которой является повышение аппетита и стремление к употреблению богатой углеводами пищи, в процессе лечения чаще регистрируется ФПВ (43% случаев), против 25% при меланхолической депрессии и 32% при депрессии с тревогой.

Был проведен анализ влияния исходной массы тела на риск развития ФПВ. Полученные данные показали, что пациенты с избыточной массой тела (ИМТ более 25 кг/м²) более подвержены риску развития ФПВ. В этой группе больных ФПВ регистрируется в 40% случаев, против 19% при нормальных показателях ИМТ ($p < 0,05$). Но показатель, характеризующий абдоминальное ожирение – окружность талии¹ – продемонстрировал более четкие статистические различия ($p < 0,001$) по вероятности развития ФПВ. При регистрации абдоминального ожирения ФПВ была зарегистрирована в 53% случаев, в альтернативной группе только в 15%.

Алиментарный фактор – один из основных показателей, который определяет риски развития ожирения (Аныкина А.В., 2008; Swinbourne J.M. et al., 2007; Giannini A.J., 1993), может играть важную роль и в развитии ФПВ. Известно, что у пациентов с депрессивными нарушениями часто регистрируются нарушения пищевого поведения (Park S. et al., 1999). Именно поэтому была проанализирована их связь с рисками развития ФПВ. Данные, полученные на основании DEBQ, показали, что 84,2% пациентов из изучаемой группы имели нарушения пищевого поведения. При этом при ограничительном типе пищевого поведения ФПВ развивалась только в 7% случаев. Значительно чаще ФПВ регистрировалась при нарушениях пищевого поведения, связанных с эпизодами переедания, как эмоциогенного (54%), так и экстернального (25,1%). Интерес представляют и пациенты со смешанным типом пищевого поведения, которое сочетает эпизоды пере-

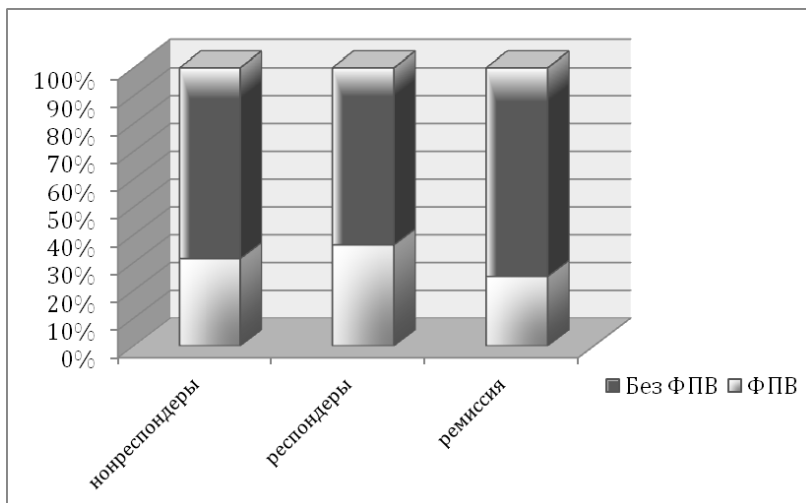
¹ Использовались показатели, рекомендуемые Международной диабетической Федерацией (IDF) для оценки абдоминального ожирения при регистрации метаболического синдрома (для женщин ОТ более 80 см, для мужчин ОТ более 90 см) (Alberti K.G. et al., 2005)

едания с элементами ограничительного типа. При этом частота развития ФПВ составляет 25%.

Изучение зависимости терапевтической чувствительности от ФПВ связано с существующей во врачебной среде точкой зрения о хороших результатах лечения у пациентов с депрессией, быстро набирающих вес. В анализируемой нами литературе мы не нашли подтверждения этому факту. Напротив, имеются данные, свидетельствующие о плохой реакции на терапию у пациентов с избыточной массой тела (Kloiber S., Ising M., Reppermund S. et al. 2007). Именно поэтому мы сочли необходимым провести анализ влияния ФПВ на терапевтический ответ. С этой целью на основании HDRS-17 пациенты были разделены на 3 группы: 22,4% составили группу пациентов, достигших ремиссии в процессе лечения (HDRS -17 менее 7 баллов к окончанию лечения); 39,3% – респондеры (снижение рейтинга HDRS-17 более чем на 50% в течение терапии); 38,2% – нонреспондеры. Полученные данные приведены на рисунке №2 и свидетельствуют, что ФПВ практически с одинаковой частотой регистрируется у пациентов с положительным и отрицательным ответом на терапию.

Рисунок №2

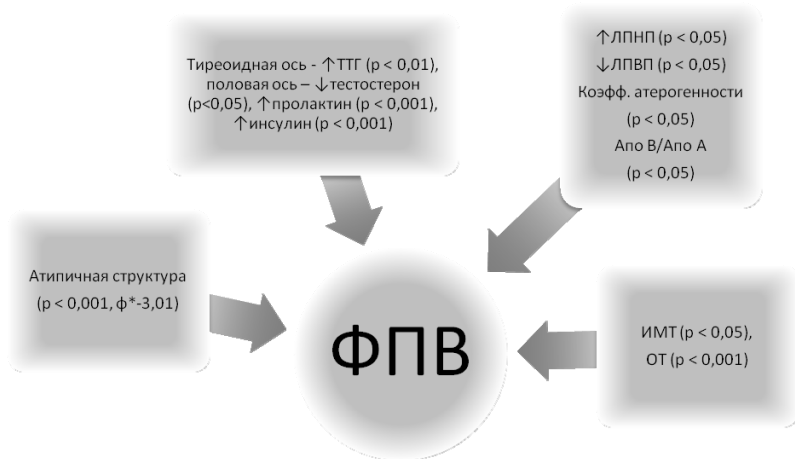
Влияние ФПВ на терапевтический ответ



Влияние биохимических и гормональных показателей на риски развития ФПВ оценивалось с помощью корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Спирмена (учитывались результаты со степенью достоверности не ниже 95% – $p < 0,05$). В оценку были включены средние показатели изучаемых параметров в группе пациентов, у которых в процессе терапии была зарегистрирована ФПВ. На основании полученных данных построена модель, включающая основные факторы риска, влияющие на развитие ФПВ (Рисунок № 3).

Рисунок №3

Модель факторов риска ФПВ



Анализ общего массива полученных результатов позволил выделить четыре кластера нарушений, от которых зависит уровень повышения массы тела в процессе проведения антидепрессивной терапии. Первый кластер характеризует клиническую структуру депрессии. Именно при атипичной депрессии существуют наибольшие риски развития ФПВ. Второй кластер – это уже существующие метаболические нарушения (избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения), которые характеризуют уязвимость этой группы пациентов к дальнейшему нарастанию массы тела в условиях применения фармакотерапии. Широко представлен кластер гормональных нарушений, из чего следует задействованность тиреоидной и половой осей, а также уровня инсулина в развитии ФПВ. Внимания заслуживает кластер нарушений, характеризующих состояние липидного обмена, на что указывает зависимость ФПВ от уровня ЛПНП и ЛПВП. Важно и влияние уровня ФПВ на отношения аполипопротеидов В/А и коэффициент атерогенности.

Обсуждение и выводы

Исследование, направленное на прогнозирование рисков развития ФПВ у пациентов с депрессией, показало, что диапазон изменения массы тела в процессе терапии достаточно велик. Это свидетельствует о существенном влиянии индивидуальных особенностей пациентов.

В исследовании выделены четыре кластера нарушений, которые определяют риски развития ФПВ, а, следовательно, и возможность развития сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ выделенных кластеров продемонстрировал влияние на риск развития ФПВ как особенностей клинической структуры депрессии, так и метаболических и эндокринных показателей. Это позволило предположить, что у ряда пациентов изначально имеется уязвимость к формированию обменных нарушений, которая реализуется при воздействии психофармакотерапии в качестве провоцирующего фактора.

Анализ факторов риска ФПВ демонстрирует их тесную взаимосвязь. Одно из клинических проявлений атипичной депрессии – это повышение аппетита и стремление к употреблению богатой углеводами пищи. Сочетание этих симптомов свидетельствует о большой вероятности существования у пациентов с атипичной депрессией нарушения толерантности к глюкозе. Фактором, подтверждающим это предположение, могут служить данные о высоком уровне инсулина, который выделяется при риске развития ФПВ. Уровень инсулина, секретируемый β -клетками поджелудочной железы, пропорционален размерам потребляемой пищи. У тучных людей вырабатывается больше инсулина базального (натощак) и в период после еды, чем у лиц с нормальной массой тела (Polosky K.S. et al., 1988). При повышении массы тела потребность в инсулине возрастает, что обусловлено увеличением его доставки в структуры мозга. Развитие компенсаторной гиперинсулинемии в ответ на увеличение массы тела приводит к нарушению действия инсулина на уровне периферических клеток, то есть развивается инсулинорезистентность. В свою очередь инсулинорезистентность повышает в крови уровни кортизола, гормона роста; изменяет секрецию половых гормонов; снижает активность липопротеидлипазы и нарушает метаболизм липидов (Haffner S. et al., 1992; Meigs J. et al., 1997; Hanley A. et al., 2002).

В нашем исследовании приведены данные, свидетельствующие о роли половых гормонов в риске развития ФПВ. Они касаются снижения уровня тестостерона у мужчин. Результаты определения уровня эстрадиола у женщин, несмотря на более низкие значения в группе больных с ФПВ, не достигали статистически значимых различий. Возможно это было связано с широким разбросом показателей данного гормона в зависимости от фазы менструального цикла у женщин до менопаузы и в постменопаузальном периоде. В литературе описана связь метаболических нарушений с проявлениями гипогонадизма. Известно, что у мужчин дефицит андрогенов способствует увеличению количества жировой ткани (Долгов В.В. и др.,

2006), а снижение уровня эстрогенов у женщин провоцирует развитие абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемий. Этот фактор настолько весом, что часто говорят о “менопаузальном метаболическом синдроме” (Проект рекомендаций экспертов..., 2009). Однако, снижение уровня половых гормонов может определяться не только возрастным гипогонадизмом, но быть и результатом применения препаратов, имеющих пролактин стимулирующую активность. Известно, что повышение уровня пролактина способствует уменьшению выработки половых стероидов (Baptista T. et al 1999, Ладыженский М.Я. и др. 2008).

Полученные данные говорят и о влиянии тиреоидной оси на формирование ФПВ. Повышение уровня ТТГ в процессе терапии может свидетельствовать о развитии субклинических форм гипотиреоза, одно из клинических проявлений которого – повышение массы тела. Имеются убедительные данные, утверждающие, что патология щитовидной железы у пациентов с аффективным расстройством встречается чаще, чем в общей популяции (Leigh H., Kramer S.I., 1984; Fountoulakis K., Iacovides A., Grammaticos P. et al 2004). Кроме того, необходимо учитывать и влияние антидепрессантов на уровень тиреоидных гормонов. Так анализ 12 исследований различных антидепрессантов показал, что 10 из них свидетельствуют о снижении функционирования щитовидной железы в процессе терапии (Abulseoud O., Sane N., Cozzolino A. et al., 2007).

Данные, имеющие практическое значение, полученные в нашем исследовании, касаются уровней аполипопротеидов. Известно, что аполипопротеин А (Апо-А) является основным белком ЛПВП, аполипопротеин В (Апо-В) – ЛПНП. Поэтому определение Апо-А и Апо-В даёт более точную информацию о содержании соответствующих липопротеидов, чем их определение по концентрации холестерина. В отличие от концентрации холестерина и триглицеридов, которые в значительной степени зависят от факторов среды (диета, образ жизни, физиологическое состояние организма), уровни Апо-А и Апо-В, а, особенно их соотношение, находятся под генетическим контролем, являются более стабильными. Исследования взаимосвязей между содержанием аполипопротеинов и наличием атеросклероза выявило обратную для Апо-А и прямую для Апо-В корреляцию между уровнем этих аполипопротеинов и риском развития коронарного атеросклероза (Stengard J.H. et al., 2005; Talmud P.J. et al., 2002; Wong W.M. et al., 2003). В проведенном нами исследовании была выявлена взаимосвязь развития ФПВ с уровнем отношения Апо-В к Апо-А. Учитывая, что данные показатели позволяют комплексно подойти к оценке темпов развития атеросклероза и рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний, можно утверждать, что пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии (о чем свидетельствует и коэффициент атерогенности) имеют большую тропность к формированию ФПВ в условиях использования психотропных препаратов. Таким образом, пациенты, уже находящиеся в группе риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний, наиболее

уязвимы к развитию ФПВ, которая может способствовать ухудшению их соматического состояния.

Полученные в проведенном исследовании результаты свидетельствуют, что кроме характера проводимой терапии, имеются факторы риска развития ФПВ, связанные с гормональными и обменными нарушениями конкретного пациента. Эффективный терапевтический менеджмент пациентов с депрессией диктует необходимость разработки профилактических мероприятий, нацеленных на выявление и минимизацию ФПВ, что способствует снижению риска осложнений терапии. Реализацией такого подхода может быть всестороннее обследование пациента до назначения антидепрессивной терапии. Но в настоящее время отсутствуют стандарты скрининга и мониторинга лабораторных показателей, которые нацеливают врача на особое внимание к соматическому состоянию пациента и на выбор метаболически нейтральных препаратов при его лечении. В этом случае ФПВ можно рассматривать как «индикаторный» показатель, который с одной стороны свидетельствует о возможном нарастании соматического неблагополучия. С другой – это показатель, на который можно оказывать влияние не только с помощью замены фармакотерапии, что при достижении хорошего терапевтического эффекта не целесообразно. Повышение массы тела зависит от характера питания и образа жизни. Именно поэтому очевидна необходимость разработки психообразовательных программ, которые должны включать в себя задачи формирования здорового рациона питания (адекватного по калорийности и количеству овощей и фруктов) и привлечению к спортивным занятиям, в том числе, в период пребывания в стационаре, которые следует проводить на регулярной основе. Внедрение такого подхода в повседневную врачебную практику при терапии депрессии будет способствовать минимизации рисков развития ССЗ у пациентов с депрессивным расстройством.

Литература

1. Abulseoud O., Sane N., Cozzolino A. et al. Free T4 index and clinical outcome in patients with depression *Journal of Affective Disorders* 100 (2007) 271-277.
2. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 156:1686-1696, 1999a
3. Ardern, C.I. Discrimination of health risk by combined body mass index and waist circumference. / C.I.Ardern, P.T.Katzmarzyk, I.Janssen, R.Ross // *Obes. Res.* – 2003. – Vol. 11. – P. 135-142.
4. Baptista, T; Reyes, D.; and Hernandez, L. Antipsychotic drugs and reproductive hormones: Relationship to body weight regulation. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 62:409-417, 1999.
5. Folsom, A.R. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women / A.R.Folsom, L.H.Kushi, K.E.Anderson // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 2117-2128.

6. Fountoulakis K, Iacovides A, Grammaticos P, Kaprinis G, Bech P. 2004. Thyroid function and clinical subtypes of major depression: An exploratory study. *BMC Psychiatry* 4:6.
7. Giannini AJ, Slaby AE. The Eating Disorders. Eds., 1993. Spring-Verlag New York Inc. 283 p.
8. Haffner, S.N. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). / S.N.Haffner, R.A.Valdez, H.P.Hazuda et al. // *Diabetes*. – 1992. – Vol. 41. – P. 715-722.
9. Hamilton M. The assessment of anxiety states be ating // *Br. J. Med. Psychol.*, 1959; 32: 50-55.
10. Hanley, A.J.G. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study / A.J.G.Hanley, A.J.Karter, A.Fešta et al. // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 2642-2647.
11. Heiskanen TH, Niskanen LK, Hintikka JJ, et al. Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 422–1427.
12. Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. 2004. Depression and the metabolic syndrome in young adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 66:316-322.
13. Kloiber S., Ising M., Reppermund S et al. Overweight and Obesity Affect Treatment Response in Major Depression. *BIOL PSYCHIATRY* 2007;62:321-326
14. Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. Clozapine associated diabetes / E.Koller, B.Schneider, K.Bennett, G.Dubitsky // *Am J Med*. – 2001. – Vol. 111. – P. 716-723.
15. Leigh H, Cramer SI: The psychiatric manifestations of endocrine disease. *Adv Intern Med* 1984; 29:413-445.
16. Meigs, J.B. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study / J.B.Meigs, R.B.D’Agoštino, P.W.Wilson et al // *Diabetes*. – 1997. – Vol. 46. – P. 1594-1600.
17. Newcomer, J.W. The atypical antipsychotic therapy and metabolic issues national survey: practice patterns and knowledge of psychiatrists / J.W.Newcomer, H.A.Nasrallah, A.D.Loebel // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2004. – Vol. 24, suppl 1. – P. 1-6.
18. Park S, Harrold JA, Widdowson PS, Williams G. *Brain Res* 1999; 847: 90-7.
19. Parker, G. (2000). Classifying depression: should paradigms lost be regained? *American Journal of Psychiatry* 157, 1195-1203.
20. Parker, G. (2000). Diagnosis, classification, and differential diagnosis of the mood disorders. In M. G. Gelder, J. L. Lopez-Ibor & N. C. Andreasen (Eds.), *The New Oxford Textbook of Psychiatry* (Vol. 1, pp. 688-695).
21. Polosky KS, Given BD, Van Cauter E. *J Clin Invest* 1988; 81: 442-8.
22. Raikkonen K, Matthews KA, Kuller LH. The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism* 2002;51:1573-1577.

23. Stengard J.H., Kardia S.L., Hamon S.C., et al. Contribution of regulatory and structural variations in APOE to predicting dyslipidemia. *J Lipid Res.* 2006 Feb;47(2):318-28. Epub 2005 Nov 29.

24. Swinbourne J.M. et al. The co-morbidity of eating disorders and anxiety disorders: a review// *J. Eat. Disord. Ass.* 2007. Vol. 15, №44. P. 253-274.

25. Talmud P.J., Hawe E., Martin S., et al. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides. *Hum Mol Genet.* 2002 Nov 15;11(24):3039-46.

26. Tuula H. Heiskanen, Leo K. Niskanen, Jukka J. Hintikka, Heli T. Koivumaa-Honkanen, Kirsi M. Honkalampi, Kaisa M. Haatainen, and Heimo T. Viinamäki. Metabolic Syndrome and Depression: A Cross-Sectional Analysis. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1422-1427.

27. Van Strien T., Frijters J. E. R., Bergers G. P. A., Defares P. B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for Assessment of Restrained, Emotional, and External Eating Behavior//*Int. J. Eat. Disord.* 1986. – Vol.5, №2. – P. 295-315.

28. Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, Simonsick EM., Ble A, Schragger M, Bandinelli S, Lauretani F, Sandra V. Giannelli, and Brenda W. Penninx. Hypercortisolemic Depression is Associated with the Metabolic Syndrome in Late-Life. *Psychoneuroendocrinology.* 2007 February ; 32(2): 151-159.

29. Weber-Hamann B, Kopf D, Lederbogen F, Gilles M, Heuser I, Colla M. Deuschle: Activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system and oral glucose tolerance in depressed patients. *Neuroendocrinology* 2005;81:200-4.

30. Weber-Hamann B, Werner M, Hentschel F, Bindeballe N, Lederbogen F, Deuschle M, Heuser I. Metabolic changes in elderly patients with major depression: evidence for increased accumulation of visceral fat at follow-up. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:347-354.

31. Williams SA, Kasl SV, Heiat A, Abramson JL, Krumholz HM, Vaccarino V. Depression and Risk of Heart Failure Among the Elderly: A Prospective Community-Based Study. *Psychosom Med.* 2002 Jan-Feb;64(1):6-12.

32. Wong W.M., Hawe E., Li L.K., et al. Apolipoprotein AIV gene variant S347 is associated with increased risk of coronary heart disease and lower plasma apolipoprotein AIV levels. *Circ Res.* 2003 May 16;92(9):969-75. Epub 2003 Apr 3.

33. Аныкина А.В. Некоторые особенности личности пациентов с нарушениями пищевого поведения// *Человек, алкоголь, курение и пищевые аддикции (соматические и наркосихиатрические аспекты): Материалы 2-го междисциплинарного конгресса с международным участием.* СПб., 2008. 203 с.

34. Горобец; Л.Н. К проблеме увеличения массы тела у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством при купирующей антипсихотической терапии. *Психические расстройства в общей медицине* №3;2008 – 37-41 с.

35. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов. *Метаболический синдром и сахарный диабет / В.В.Долгов, А.В.Селиванова, А.П.Ройтман и др. – М.-Тверь: Триада, 2006. – 128 с.*

36. Козлова С.Н., Шляхто Е.В., Голубев А.В., Крылова Ю.С., Незнанов Н.Г. Алгоритм выявления тревожно-депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца в общетерапевтической практике. Терапевтический архив, 2011. Том 83, № 1, 17-21.

37. Консенсус группы организаций Здоровья Америки. Ожирение талии и кардиометаболический риск / Ассоциация по профилактике ожирения и коррекции массы тела, Северо-Американская ассоциация по изучению ожирения, Общество по ожирению, Американское общество по проблемам питания, Американская диабетологическая ассоциация // Артериальная Гипертензия. – 2007. – Том 13, № 3. – С. 1-6.

38. Ладыженский, М.Я. Метаболические нарушения при лечении больных шизофренией / М.Я.Ладыженский, С.Н.Мосолов, А.В.Потапов, П.В.Рывкин, О.В.Сердитов // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 15. – С. 1028-1039.

39. Незнанов Н.Г., Шляхто Е.В., Голубев А.В., Козлова С.Н., Сысоев К.А., Крылова Ю.С. Потенциальная роль провоспалительных цитокинов в развитии тревожно-депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия, 2009 том 15, №4, 497-501.

40. Проект рекомендаций экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Москва 2009. [Электронный ресурс] // URL <http://www.cardiosite.ru/recommendations/article.asp?id=6247> (дата обращения 14.05.2009)

41. Смулевич А.Б. Депрессии и коморбидные расстройства, 2011.

42. Чазова, И.Е. Метаболический синдром / И.Е.Чазова, В.Б.Мычка – М.: Медиа Медика, 2004. – 168 с.

Метаболические показатели у пациентов с паническим расстройством при монотерапии пароксетином, кломипрамином и сочетанной терапии пароксетином с перидиазином

Павлова Т.А., Горобец Л.Н., Доровских И.В., Маджанова Е.Р.

Введение

К настоящему времени значительно участилось использование антидепрессантов в терапии различных психических заболеваний, в связи с чем возрос исследовательский интерес к метаболическим нарушениям, связанным с их применением. Антидепрессанты влияют на метаболизм глюкозы, что чаще всего объясняется значительным увеличением массы тела при их длительном применении и в итоге приводит к появлению инсулинорезистентности [7, 18, 31, 38]. У ряда пациентов, принимающих антидепрессанты, уровень глюкозы повышен до начала терапии и, соответственно, они имеют более высокий риск развития диабета II типа, что затрудняет выделение непосредственного негативного воздействия антидепрессивных препаратов [8, 29].

По результатам исследования «Whitehall», из 640 человек, заболевших сахарным диабетом за 18-летний период, 7% принимали различные антидепрессанты, при этом наблюдалась устойчивая связь между началом приема препарата и дебютом диабета [25].

В ряде других исследований доказано, что СИОЗС ухудшают гликемический профиль у пациентов с сахарным диабетом [22,37], в то время как ТЦА приводят к гипергликемии даже у соматически здоровых людей [14, 23].

В зарубежном научном обзоре, основанном на изучении историй болезни пациентов, получавших антидепрессанты из трех различных групп – кломипрамин, пароксетин и миртазапин, описано повышение уровня глюкозы у всех пациентов, при этом в половине случаев уровень глюкозы превышал нормальные значения. Гипергликемия была выявлена между 3-й неделей и 5-ю месяцами от начала приема антидепрессантов, при этом самый высокий зарегистрированный уровень глюкозы в крови составил 25,5 ммоль/л и нормализовался во всех случаях в течение недели после отмены терапии [23].

В финском исследовании с участием пациентов, отобранных по специальной базе и принимавших различные антидепрессанты, не было выявлено связи между применением препаратов и изменением уровня глюкозы, однако обнаружена значимая корреляция между использованием антиде-

прессантов и увеличением уровня триглицеридов, обхвата талии и систолического артериального давления [33].

В другом исследовании, у 461 пациента, принимающих СИОЗС, оценивался риск развития сахарного диабета и изменение составляющих метаболического синдрома [34]. У 28% пациентов диагностирован сахарный диабет II типа, при этом распространенность диабета составила 3,8% у пациентов, получавших пароксетин, 2,1% – циталопрам, 2,3% – другие СИОЗС. Помимо этого, использование антидепрессантов было значимо связано с развитием ожирения и гиперхолестеринемии ($p=0,05$).

В группе из 165958 пациентов с диагностированным депрессивным расстройством и получающих антидепрессанты, у 2243 участников развился сахарный диабет, при этом диагноз диабета считался подтвержденным у пациентов, получивших по крайней мере один рецепт на лекарственный препарат против диабета, имеющих запись о соответствующем диагнозе в амбулаторной карте, либо повышенным уровнем гликированного гемоглобина [6]. По сравнению с участниками, не получавшими антидепрессанты в течение двух последних лет до установления диагноза диабета, долгосрочный прием антидепрессантов, в особенности ТЦА и СИОЗС, в течение 24 месяцев в суточных дозах от средних терапевтических до высоких коррелировал с повышенным риском развития диабета, а более короткий срок терапии или меньшие дозы препаратов не оказывали аналогичного эффекта.

В исследовании профессиональных работников в Финляндии принимали участие 851 человек с диагностированным за четырехлетний период наблюдения сахарным диабетом, в результате чего установлено, что риск заболевания диабетом увеличивался в 2 раза у пациентов, принимавших антидепрессанты [26], а по результатам более позднего аналогичного исследования, среди 493 человек с диагностированным диабетом прием антидепрессантов отмечался в 2 раза чаще, чем у 2450 здоровых участников [27].

Приведенный анализ данных 2391 пациента с депрессией различной степени тяжести, принимавших антидепрессанты [12], показал, что у 1037 пациентов развился диабет. В результате многовариантной корректировки терапии, установлено, что сочетанное применение ТЦА и СИОЗС существенно увеличивает риск возникновения диабета по сравнению с монотерапией препаратом одной из этих групп, а различий в риске развития диабета между пациентами, получающими монотерапию, не выявлено.

В одном из ретроспективных исследований проводилось сравнение пациентов, получавших монотерапию антидепрессантами, либо бензодиазепинами [24]. После начала приема антидепрессантов у 6,6% респондентов развился сахарный диабет II типа, при этом риск развития диабета у участников, принимавших антидепрессанты был на 58% выше по сравнению с пациентами, получавшими бензодиазепины, а наиболее значимая связь наблюдалась при приеме ТЦА, СИОЗС и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

Тем не менее, в нескольких исследованиях применение антидепрессантов не приводило к увеличению риска развития сахарного диабета. Согласно полученным данным, уровень глюкозы при их длительном применении не выходил за пределы нормальных значений [10, 13, 36]. Несмотря на это, последний мета-анализ исследований в данной области, проведенный в 2017 г. [35], подтвердил результаты предыдущих мета-анализов [9, 42], в которых сообщалось об увеличении риска развития сахарного диабета в 1,5 раза у пациентов, принимающих антидепрессанты.

Приведенный обзор данных научной литературы показал, что терапия антидепрессантами, в особенности из групп ТЦА и СИОЗС, в ряде случаев приводит к повышению уровня глюкозы и развитию сахарного диабета. Несмотря на это, помимо уровня гликемии, остается малоизученной динамика других метаболических показателей, в частности массы тела и показателей липидного спектра, у пациентов, принимающих антидепрессанты данных групп.

Цель исследования – оценка изменения массы тела, обхвата талии и бедер, уровня глюкозы и показателей липидного спектра крови у пациентов с ПР в процессе монотерапии кломипрамином или пароксетином в сравнении с комбинированной терапией пароксетином и перипиразином.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили 65 женщин в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $35,2 \pm 8,4$), проходившие амбулаторное и стационарное лечение в психиатрическом центре ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России. С учетом значимых различий метаболических показателей и их нормы у мужчин и женщин, а также с целью наибольшей сопоставимости лабораторных данных в исследовании включались пациенты только женского пола. В исследование вошли пациентки с установленным диагнозом «Паническое расстройство». Выбор данного заболевания обусловлен высокой частотой его распространенности в клинической практике и возможностью монотерапии выбранными для сравнения антидепрессантами [2, 4, 5].

Применяемые методы исследования: клинико-anamnestический, клинико-психопатологический, психометрический, антропометрический, биохимический и клинико-статистический. По дизайну исследование было открытым, сравнительным и рандомизированным.

Пациенты включались в исследование согласно следующим критериям: женский пол, соответствие пациентов критериям МКБ-10 диагноза (F41.0) Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревога); частота панических атак не менее 2 эпизодов в неделю; возраст от 18 до 55 лет. Критерии исключения: мужской пол, наличие эндокринных заболеваний; наличие коморбидной психопатологии; наличие органических заболеваний ЦНС; наличие тяжелых форм соматических и гинекологических заболеваний; наличие беременности и лактации; наличие нарушений менструаль-

ного цикла; наличие предшествующей психофармакотерапии (ПФТ) в течение последнего полугодия. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено ЛЭК МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол №24/3 от 2018 г.).

На первом этапе до начала ПФТ на каждого из пациентов заполнялась карта обследования больного психоэндокринологического профиля, разработанная в отделе психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России и содержащая анамнестические, социально-демографические, клинико-эндокринные, антропометрические данные и результаты лабораторных исследований. С целью исключения коморбидных депрессивных расстройств до начала терапии использовалась Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) [16], в исследование включались пациенты, набравшие не более 13 баллов (отсутствие депрессивного расстройства и легкого депрессивного расстройства) по данной шкале. Уровень тревоги оценивался до начала терапии и через 6 недель от начала терапии с помощью Шкалы тревоги Гамильтона (HARS) [17] и Шкалы самооценки тревоги Шихана (ShARS) [39]. Критерием эффективности терапии являлось снижение суммарного балла по сравнению с начальным не менее 50% по шкале HARS, снижение суммарного балла до 20 и ниже по шкале ShARS.

Антропометрическое исследование проводилось до начала ПФТ, через 2 недели и через 6 недель ПФТ и включало измерение массы тела, роста, обхвата талии и бедер, последующий расчет индекса массы тела и типа ожирения.

Определение уровней содержания глюкозы, показателей липидного спектра в сыворотке (плазме) крови проводилось до начала ПФТ и через 6 недель гексокиназным методом (глюкоза) и энзиматическим методом с использованием наборов реагентов производства «Siemens» (США) и автоматического биохимического анализатора «Advia-1200» (Bayer Healthcare, США): холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП). Референсные значения исследуемых показателей: глюкоза – 3,3-6,1 ммоль/л, холестерин (ХС) – 4,4-6,2 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 0,6-2,4 ммоль/л, ЛПВП – 0,91-1,82 ммоль/л, ЛПНП – до 5 ммоль/л.

Сравнительный анализ исследуемых признаков проводился как между группами, так и внутри каждой группы. Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США). Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применялся непараметрический тест Манна-Уитни, для сравнения связанных групп (оценка динамики признаков) – тест Вилкоксона и дисперсионный анализ по Фридману. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводилось с использованием теста Хи-квадрат (при ненулевых ожидаемых частотах) и (в случае четырехпольных таблиц)

двустороннего точного критерия Фишера (ТКФ). В целях минимизации проблемы множественных сравнений пороговым уровнем статистической значимости считали 0,01. Диапазон рассчитанного уровня значимости [0,01; 0,050] интерпретировали как статистическую тенденцию.

Пациенткам случайным способом назначались кломипрамин, пароксетин, либо сочетанная терапия пароксетином и антипсихотиком первого поколения – перициазином. Несмотря на отсутствие в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях применения перициазина при ПР, мы сочли возможным его назначение согласно одному из показаний, указанному в официальной инструкции по применению, в качестве дополнительного лекарственного средства для краткосрочного лечения тревожных состояний.

Таким образом, сформировались три группы больных. Все группы были сопоставимы по социо-демографическим и клиническим показателям.

Две основные группы составили пациентки, получающие монотерапию кломипрамином и пароксетином, третью группу сравнения – пациентки, принимающие сочетанную терапию пароксетином и перициазином. В первые 14 дней от начала терапии до развития первых признаков клинического эффекта пациенткам основных групп допускалось назначение бензодиазепиновых транквилизаторов с целью купирования выраженной тревожно-фобической симптоматики и достижения лучшего комплаенса.

Первую группу составили 22 пациентки, средний возраст – $34,0 \pm 9,1$ лет, которым проводилась монотерапия ТЦА (кломипрамином) в дозировке от 75 до 150 мг/сут (средняя суточная доза – $90 \pm 18,3$ мг). Во вторую группу вошли 23 пациентки, средний возраст – $32,6 \pm 8,1$ лет, получающие монотерапию СИОЗС (пароксетином) в дозе от 30 до 60 мг/сут (средняя суточная доза – $41,3 \pm 6,2$ мг). Третью группу сравнения составили 20 пациенток, средний возраст – $39,6 \pm 6,3$ лет, получающие сочетанную терапию антипсихотиком первого поколения производным фенотиазина – перициазином и СИОЗС (пароксетином). Дозировка перициазина варьировалась от 7 до 30 мг/сут (средняя суточная доза – $13,1 \pm 4,8$ мг), а пароксетина – от 40 до 60 мг/сут (средняя суточная доза – $49,5 \pm 8,8$ мг).

Результаты исследования

Согласно полученным нами данным в 1-й группе средний балл по шкалам HARS и ShARS составил $31,3 \pm 5,8$ и $62,8 \pm 14,4$ баллов; во 2-й группе – $28,1 \pm 5,7$ и $53,2 \pm 13,3$ баллов, в 3-й группе – $9,1 \pm 6,1$ и $54,8 \pm 18,3$ баллов для каждой шкалы соответственно. К концу 6-й недели терапии в 1-й группе средний балл снизился до $4,0 \pm 1,9$ по шкале HARS и до $6,5 \pm 3,8$ по шкале ShARS; во 2-й группе – до $3,3 \pm 1,9$ и $5,2 \pm 3,7$ баллов, в 3-й группе – до $4,0 \pm 2,8$ и $8,4 \pm 5,2$ баллов. Общий балл по шкале ShARS на фоне терапии превышал значение 20 баллов лишь у одной пациентки из 3-й группы сравнения. Таким образом, проводимая терапия оказалась эффективна по шкале HARS у 100% пациентов, по шкале ShARS у 98,5% (64 пациентки). В первые две

недели от начала терапии все пациентки из 1-й и 2-й групп дополнительно получали феназепам от 1 до 2 мг/сут. У пациенток 3-й группы дополнительного назначения транквилизаторов не потребовалось.

Фоновый уровень глюкозы в 1-й группе составил $5,2 \pm 0,4$ ммоль/л, во 2-й группе – $4,9 \pm 0,4$ ммоль/л, в 3-й группе – $5,0 \pm 0,5$ ммоль/л. Через 6 недель от начала терапии уровень глюкозы незначительно повысился в 1-й и 3-й группах и не изменился во 2-й группе: 1-я группа – $5,3 \pm 0,5$ ммоль/л, 2-я группа – $4,9 \pm 0,4$ ммоль/л, 3-я группа – $5,1 \pm 0,5$ ммоль/л. Уровни показателей липидного спектра крови также существенно не изменялись в процессе терапии и находились в пределах референсных значений (Табл.1).

Табл. 1.

Динамика показателей липидного спектра

Показатель	1 группа (кломипрамин)		2 группа (пароксетин)		3 группа (пароксетин и перициазин)		Референсные значения
	до тера- пии	через 6 недель	до тера- пии	через 6 недель	до тера- пии	через 6 недель	
Холестерин	$5,0 \pm 0,7$	$5,0 \pm 0,6$	$4,8 \pm 0,7$	$4,9 \pm 1,0$	$4,9 \pm 0,7$	$4,9 \pm 0,6$	4,4-6,2 ммоль/л
Триглицериды	$0,9 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,7$	$1,0 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,7$	0,6-2,4 ммоль/л
ЛПВП	$1,3 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	0,91-1,82 ммоль/л
ЛПНП	$3,1 \pm 0,6$	$3,3 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,7$	$3,1 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,6$	< 5 ммоль/л
Коэффициент атерогенности	$3,0 \pm 1,0$	$2,8 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,9$	$3,0 \pm 1,0$	$3,0 \pm 1,0$	$2,9 \pm 1,2$	2,8-3,5

Минимальный обхват талии у пациенток до терапии составил $60 \pm 1,5$ см, максимальный – $76 \pm 1,0$ см, через 6 недель терапии – $60 \pm 2,2$ см и $78 \pm 1,3$ см соответственно. Таким образом, ни одна из пациенток не соответствовала основному критерию метаболического синдрома – обхват талии более 80 см [3]. У пациенток 1-й группы масса тела до начала терапии составляла $65,4 \pm 7,4$ кг, через 2 недели терапии – $65,7 \pm 7,5$ кг, через 6 недель терапии – $66,3 \pm 7,5$ кг. Средняя прибавка массы тела через 6 недель терапии составила $0,9 \pm 0,3$ кг. Во 2-й группе масса тела пациенток до терапии – $62,6 \pm 1,9$ кг, через 2 недели терапии – $62,8 \pm 1,9$ кг, через 6 недель терапии – $63,1 \pm 2,1$ кг; средняя прибавка массы тела за 6 недель – $0,5 \pm 0,2$ кг. У пациенток 3-й группы сравнения динамика массы тела не отличалась от двух основных групп: до начала терапии – $63,4 \pm 1,0$ кг, через 2 недели терапии – $63,6 \pm 1,0$ кг, через 6 недель терапии – $64,0 \pm 1,0$ кг; средняя прибавка массы тела – $0,6 \pm 0,1$ кг. Статистически значимых межгрупповых различий в изменении массы тела не выявлено.

Через 2 недели от начала терапии повышение массы тела до 1 кг отмечалось у 4,55% пациенток 1-й группы, 17,4% пациенток 2-й группы и 10%

пациенток 3-й группы, от 1 до 2 кг – у 18,2% пациенток 1-й группы и у 5% пациенток 3-й группы, более 2 кг – у 5% пациенток 3-й группы. Через 6 недель терапии масса тела повысилась не более чем на 1 кг у 22,7% пациенток 1-й группы, 13 % пациенток 2-й группы и 15% пациенток 3-й группы, от 1 до 2 кг – у 4,5% пациенток 1-й группы, 8,7% – 2-й группы, 10% – 3-й группы; более 2 кг – у 13,6% пациенток 1-й группы и 10% пациенток 3-й группы (рис. 1). Частота увеличения массы тела оказалась статистически значимой (критерий Вилкоксона) в 1-й группе и в 3-й группе (до 1 кг).

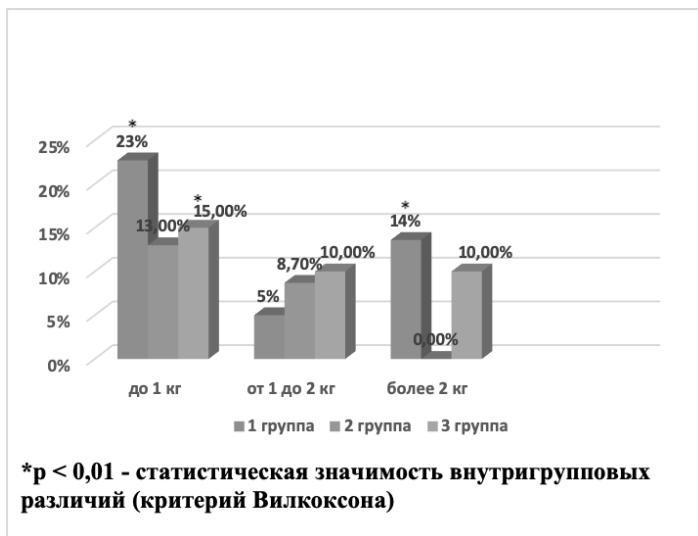


Рис. 1 Частота встречаемости увеличения массы тела (через 6 недель от начала терапии)

Легкое усиление аппетита, сопоставимое с субъективным ощущением чувства хорошего аппетита, при этом с незначительным увеличением количества потребляемой пищи и прежней частотой ее потребления отмечалось спустя 2 недели от начала терапии у 31,8% пациенток 1-й группы, 17,4% пациенток 2-й группы и 30% пациенток 3-й группы. Умеренное усиление аппетита, которое сопровождалось заметным увеличением количества потребляемой пищи и частоты ее приема наблюдалось через 2 недели терапии лишь у 4,5% пациенток 1-й группы. Через 6 недель терапии процент пациенток, отмечающих усиление аппетита, увеличился во всех трех группах. Легкое и умеренное усиление аппетита отмечали соответственно 31,8% и 13,6% пациенток 1-й группы, 26% и 4,35% пациенток 2-й группы, 35% и 5% пациенток 3-й группы (рис. 2). Частота встречаемости усиления аппетита через 6 недель терапии была статистически значимой во всех трех группах пациенток (критерий Вилкоксона).

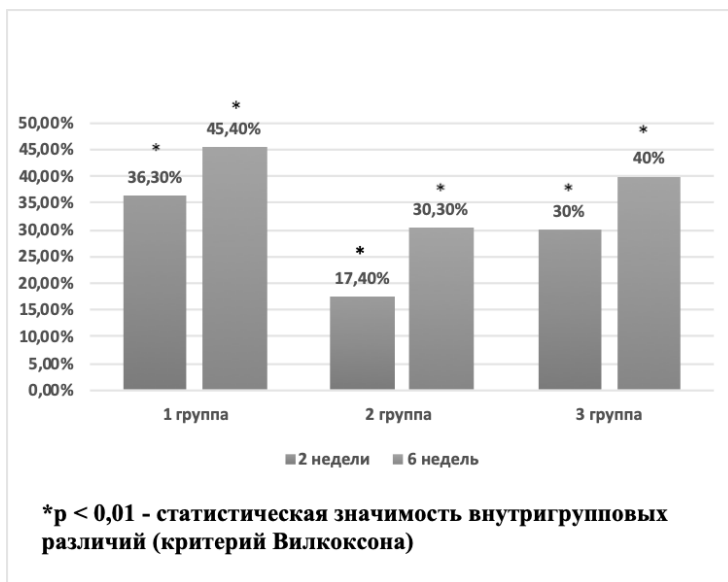


Рис. 2 Усиление аппетита в группах через 2 и 6 недель терапии

Обсуждение

По результатам проведенного исследования, уровень глюкозы и показателей липидного спектра крови не претерпевали существенных изменений в течение 6-недельного приема антидепрессантов из групп ТЦА и СИОЗС в средних терапевтических дозах. Данные показатели в процессе терапии оставались в пределах референсного интервала, а их изменения не были клинически и статистически значимыми. Полученные данные опровергают результаты многих зарубежных исследований последних десяти лет о корреляции между терапией антидепрессантами и развитием гипергликемии и гиперхолестеринемии [14, 23, 25, 33, 34, 35]. Тем не менее, в ряде более современных работ также не подтвердилась связь между длительным приемом антидепрессантов различных групп и повышением уровня глюкозы [10, 13, 36].

Однако, как в группах пациентов, получающих монотерапию ТЦА и СИОЗС, так и в группе пациентов, получающих СИОЗС и антипсихотик, отмечалось усиление аппетита и повышение массы тела. Стоит отметить, что прием кломипрамина приводил к значимому увеличению массы тела, в том числе более, чем на 2 кг, у большего количества пациенток не только по сравнению с группой больных, получающих пароксетин, но также и с группой сочетанной терапии. Данные различия можно объяснить тем, что кломипрамин является мощным ингибитором H-1-гистаминовых рецепто-

ров вследствие чего его применение приводит к выраженному усилению аппетита в отличие от пароксетина, не обладающего значимым аффинитетом к гистаминовым рецепторам [1].

Известно, что антидепрессанты различаются по своему влиянию на массу тела и могут способствовать как ее увеличению, так и уменьшению, зачастую данные эффекты зависят от длительности приема препарата, а наиболее выраженное увеличение массы тела, согласно ряду исследований, наблюдалось при применении миртазапина, amitриптилина и пароксетина [38, 11]. Блокирование H1-гистаминовых рецепторов – не единственный механизм увеличения массы тела при применении психотропных препаратов. К настоящему времени известно, что при применении антидепрессантов происходит увеличение уровня грелина – «гормона голода», который отвечает за усиление аппетита и набор массы тела [19, 32, 43]. Другой важный периферический гормон, связанный с регулированием аппетита – это лептин – пептид, синтезируемый в белой жировой ткани. Лептин снижает чувство голода и усиливает энергетический обмен, а его концентрация положительно коррелирует с индексом массы тела и процентом жировых отложений [28, 41]. Уровень лептина увеличивается при применении препаратов, способствующих увеличению массы тела, в частности, подобные изменения наблюдались при терапии amitриптилином и миртазапином [40].

Тем не менее, увеличение массы тела у обследованных нами пациенток не приводило к увеличению обхвата талии более 80 см (основному критерию метаболического синдрома) и развитию абдоминального ожирения, что вероятнее всего, связано с глутеофеморальным типом отложения жировой ткани, наиболее характерным для женщин. Тем не менее, увеличение массы тела наблюдалось у 20% пациенток при приеме пароксетина и 40% пациенток при приеме кломипрамина всего через 6 недель от начала терапии, что свидетельствует о высоком риске увеличения массы тела и развитии сопутствующих метаболических нарушений при длительном приеме антидепрессантов обеих групп.

В одном из подобных зарубежных исследований у пациентов с депрессивным расстройством, которые принимали антидепрессанты различных групп в течение 6-ти недель, масса тела оценивалась до начала терапии и через каждую неделю, кроме того, исследовали уровень гормонов и цитокинов, играющих роль в регуляции аппетита – лептина и фактора некроза опухоли-альфа. В ходе исследования не найдено какой-либо зависимости между изменением лабораторных показателей и массой тела, но выявлена значимая корреляция между увеличением массы тела в течение первой недели антидепрессивной терапии и в целом за весь период наблюдения. Таким образом, прогностически важным является контроль массы тела в течение первой недели терапии, что может позволить избежать ее дальнейшего увеличения. [21].

Уровень глюкозы у пациенток не превышал нормальные значения, что не позволяет сделать вывод о прямой связи между приемом антидепрессантов и повышенным риском развития сахарного диабета, однако значимое усиление аппетита и прибавка массы тела, вероятно, могут являться одним из факторов развития данного заболевания. Тем не менее, в других исследованиях применение миртазапина и кломипрамина не только ни приводило к увеличению уровня глюкозы, но и напротив, улучшало гликемический профиль пациентов и способствовало снижению секреции инсулина. Данный эффект можно объяснить нормализацией изначально повышенной при депрессивных и тревожных расстройствах активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, а также альфа-адренолитическим эффектом изученных препаратов, способствующим снижению уровня глюкозы [30, 40]. По мнению некоторых исследователей, СИОЗС – единственная группа препаратов с подтвержденным благоприятным воздействием на гликемический профиль пациентов с сахарным диабетом II типа [15], что, однако, кажется нам маловероятным, учитывая значимую прибавку массы тела при их применении.

Безусловно, проведенное исследование имело ряд ограничений, в частности, отсутствие плацебо контроля и слепой оценки по психометрическим шкалам, относительно небольшую выборку пациентов, включение в исследование пациентов только женского пола, длительность исследования не более 6 недель, а также изучение антидепрессантов лишь из двух групп, что не позволяет в полной мере оценить влияние изученных препаратов на метаболические показатели и разработать клинические рекомендации по коррекции возможных нарушений.

Заключение

В исследовании впервые проведен сравнительный анализ метаболических изменений при применении антидепрессантов из групп ТЦА и СИОЗС и сочетанной терапии антидепрессантом и традиционным антипсихотиком. Показано, что монотерапия ТЦА и СИОЗС, также, как и сочетанная терапия, приводит к увеличению массы тела у большого количества пациентов, что увеличивает риск развития метаболических нарушений. Не доказано повышение гликемии при применении изученных препаратов, таким образом, нельзя считать терапию антидепрессантами непосредственной причиной развития сахарного диабета II типа, однако частое усиление аппетита и прибавка массы тела ограничивает возможность применения антидепрессантов исследованных групп у пациентов с данной эндокринной патологией.

Литература

1. Андрусенко М.П. Антидепрессанты: соотношение особенностей нейрорхимического действия и клинических эффектов при лечении депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2005. №5. С. 273-279.

2. Доровских И.В., Заковряшин А.С., Мальцев Г.Ю. Оптимальный алгоритм амбулаторной терапии тревожно-фобических расстройств // Военно-медицинский журнал. 2007. Т.328. №5. С. 46-48.
3. Клинические рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Министерство здравоохранения РФ. Москва, 2013. С. 6-19.
4. Мосолов С.Н., Смулевич А.Б., Нуллер Ю.Л. и др. Мультицентровое исследование эффективности и переносимости пароксетина (паксил) при лечении панического расстройства // Качественная клиническая практика. 2001. №2. С.3-16.
5. Потанин С.С., Бебуришвили А.А., Гантман М.В. и др. Алгоритм биологической терапии панического расстройства // Современная терапия психических расстройств. 2017. №3. С.33-43.
6. Andersohn F., Schade R., Suissa S., Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus // *Am J Psychiatry*. 2009. Vol. 166. P. 591–598.
7. Atlantis E., Browning C., Sims J., Kendig H. Diabetes incidence associated with depression and antidepressants in the Melbourne Longitudinal Studies on Healthy Ageing (MELSHA) // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2010. Vol. 25. P. 688–696.
8. Barnard K.D., Skinner T.C., Peveler R. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 1 diabetes: systematic literature review // *Diabet. Med*. 2006. Vol. 23. P. 445–448.
9. Bhattacharjee S., Bhattacharya R., Kelley G.A., Sambamoorthi U. Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Metab Res Rev*. 2013. VOL. 29(4). P. 273-284.
10. Bhattacharya R., Ajmera M., Bhattacharjee S., Sambamoorthi U. Use of antidepressants and statins and short-term risk of new-onset diabetes among high risk adults // *Diabetes Res Clin Pract*. 2014. Vol. 105(2). P 251-260.
11. Blumenthal S.R., Castro V.M, Clements C.C. et al. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use // *JAMA Psychiatry*. 2014. Vol. 71 (8). P. 889–895.
12. Brown L.C., Majumdar S.R., Johnson J.A. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression // *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2008. Vol. 79. P. 61–67.
13. Chang K.J., Hong C.H., Lee Y., Lee K.S., Roh H.W., Back J.H. et al. Effect of Psychotropic Drugs on Development of Diabetes Mellitus in Patients With Alzheimer's Disease // *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94 (23):e919.
14. Derijks H.J., Meyboom R.H.B., Heerdink E.R. et al. The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2008. Vol. 64. P. 531–538.
15. Deuschle M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults // *Curr. Opin. Psychiatry*. 2013. Vol. 26. P. 60–65.
16. Hamilton M. A rating scale for depression. // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1960. Vol. 23. P. 56-62.

17. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *Br J Med Psychol.* 1959. Vol. 32. P. 50-55.
18. Hennings J.M., Schaaf L., Fulda S. Glucose metabolism and antidepressant medication // *Curr. Pharm. Des.* 2012. Vol. 18. P. 5900–5919.
19. Himmerich, H., Fulda, S., Kunzel H.E. et al. Ghrelin plasma levels during psychopharmacological treatment // *Neuropsychobiology.* 2005. Vol. 52. P. 11-16.
20. Himmerich H., Pollmacher, T., Schaaf, L. Affective disorders and diabetes // *MMW Fortschr. Med.* 2006. Vol. 148. P. 37-40.
21. Himmerich H., Schuld A., Haack M. et al. Early prediction of changes in weight during six weeks of treatment with antidepressants // *J. Psychiatr. Res.* 2004. Vol. 38. P. 485-489.
22. Isotani H., Kameoka K. Hypoglycemia associated with maprotiline in a patient with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 22. P. 862–863.
23. Khoza S., Barner J.C. Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports // *Int. J. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 33, P. 484–492.
24. Khoza S., Barner J.C., Bohman T.M., Rascati K., Lawson K., Wilson J.P. Use of antidepressant agents and the risk of type 2 diabetes // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012. Vol. 68. P. 1295–1302.
25. Kivimäki M., Batty G.D., Jokela M. et al. Antidepressant medication use and risk of hyperglycemia and diabetes mellitus: a noncausal association? // *Biol. Psychiatry.* 2011. Vol. 70. P. 978–984.
26. Kivimäki M., Hamer M., Batty G.D. et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a populationbased study // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. P. 2611–2616.
27. Kivimäki M., Tabak A.G., Lawlor D.A. et al. Antidepressant use before and after the diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal modeling study // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. P. 1471–1476.
28. Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence // *Ann. Intern. Med.* 1999. Vol. 130. P. 671-680.
29. Mezuk B., Johnson-Lawrence V., Lee H., et al. Is ignorance bliss? Depression, antidepressants, and the diagnosis of prediabetes and type 2 diabetes // *Health Psychol.* 2013. Vol. 32. P. 254–263.
30. Okamura F., Tashiro A., Utsumi A. et al. Insulin resistance in patients with depression and its changes in the clinical course of depression: a report on three cases using the minimal model analysis // *Intern. Med.* 1999. Vol. 38. P. 257-260.
31. Pan A., Sun Q., Okereke O.I. et al. Use of antidepressant medication and risk of type 2 diabetes: results from three cohorts of US adults // *Diabetologia.* 2012. Vol. 55. P. 63–72.
32. Pinar M., Gulsun, M., Tasci, I. et al. Maprotiline induced weight gain in depressive disorder: changes in circulating ghrelin and adiponectin levels and insulin sensitivity // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 32. P. 135-139.

33. Pyykkönen A.J., Räikkönen K., Tuomi T., Eriksson J.G., Groop L., Isomaa B. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome is not explained by antidepressant medication: results from the PPP-Botnia Study // *Ann. Med.* 2012. Vol. 44. P. 279–288.
34. Raeder M.B., Bjelland I., Emil Vollset S., Steen V.M. Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study // *J. Clin. Psychiatry.* 2006. Vol. 67. P. 1974–1982.
35. Salvi V., Grua I., Cerveri G., Mencacci C., Barone-Adesi F. The risk of new-onset diabetes in antidepressant users ± A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE.* 2017. Vol. 12(7): e0182088.
36. Sambamoorthi U., Ma Y., Findley P.A., Rust G. Antidepressant use, depression, and new-onset diabetes among elderly Medicare beneficiaries // *J Diabetes.* 2013. Vol. 5(3). P. 327-335.
37. Sansone R.A., Sansone L.A. Driving on antidepressants: cruising for a crash? // *Psychiatry (Edgmont).* 2009. Vol. 6. P. 13–16.
38. Serretti A., Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis // *J. Clin. Psychiatry.* 2010. Vol. 71. P. 1259–1272.
39. Sheehan D.V., Sheehan K. The classification of phobic disorders // *Int J Psychiat Med.* 1983. Vol. 12. P. 243-266.
40. Schilling, C., Gilles M., Blum W.F. et al. Leptin plasma concentrations increase during antidepressant treatment with amitriptyline and mirtazapine, but not paroxetine and venlafaxine: leptin resistance mediated by antihistaminergic activity? // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013. Vol. 33. P. 99-103.
41. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D. Jr. et al. Central nervous system control of food intake // *Nature.* 2000. Vol. 404. P. 661-671.
42. Yoon J.M., Cho E.G., Lee H.K., Park S.M. Antidepressant use and diabetes mellitus risk: a meta-analysis // *Korean J Fam Med.* 2013. Vol. 34(4). P. 228-240.
43. Zhang, Q., Deng, C., Huang, X.F. The role of ghrelin signalling in second-generation antipsychotic-induced weight gain // *Psychoneuroendocrinology.* 2013. Vol. 38. P. 2423-2438.

Динамика показателей липидного профиля как фактор риска развития метаболических нарушений у больных шизофренией

Горобец Л.Н., Лорикян А.Г.

На сегодняшний день исследования по выявлению особенностей липидного профиля у больных шизофренией представляют собой одно из актуальных направлений психиатрической эндокринологии. Они помогут расширить понятия метаболической дисрегуляции и патофизиологических механизмов, лежащих в основе шизофрении. Имеющиеся литературные данные относительно метаболического профиля данной группы больных подтверждают необходимость мониторинга биохимического, в том числе липидного составляющего для прогноза и факторов риска развития метаболических нарушений [5, 7, 8, 12].

Как известно, в формировании метаболического синдрома включены обменные, гормональные, а также клинические нарушения, происходящие на фоне ожирения. О развитии метаболического синдрома у больных шизофренией может свидетельствовать повышение уровня глюкозы в крови натощак, нарушения липидного профиля (триглицериды, холестерин, ЛПВП, ЛПНП), а также фармакогенный фактор – применение антипсихотиков разного профиля действия.

В контексте обсуждаемых вопросов несомненный интерес представляет исследование влияния фармакогенного фактора на развитие метаболических расстройств. Следует отметить, что одним из препаратов выбора у больных с первым психотическим эпизодом является оланзапин [1, 6, 10]. Вместе с тем, терапия оланзапином нередко сопровождается развитием метаболических побочных эффектов. Однако, имеющиеся данные о вызванных антипсихотиками метаболических рисках часто ограничены потенциальными вмешивающимися эффектами, связанными с предыдущей антипсихотической терапией как у больных с первым психотическим эпизодом, так и с хронической шизофренией.

Следует отметить, что в научной литературе имеются незначительные данные о влиянии антипсихотиков на уровни липидов в сыворотке крови больных шизофренией: показано статистически значимое влияние клозапина и оланзапина на повышение уровней холестерина, триглицеридов (ТГ), ЛПВП в течение 14 недельной терапии [3, 4].

В исследовании российских авторов показано наличие формирования отдельных компонентов МС у больных хронической шизофренией: гипертриглицеридемии – в 32,6% случаев, снижение ЛПВП – в 72,5% и гипергликемии – в 8,7% случаев [2]. В исследовании Misiak B. et al. (2017) было показано наличие дислипидемии и гипертриглицеридемии в группе пациентов ППЭ до начала терапии

Интересные данные получены в исследовании влияния терапии оланзапином на плазменные уровни гормонов, регулирующих потребление пищи и энергетический гомеостаз у больных шизофренией. Оланзапин вводили 28 пациентам (японцам) в течение 16 недель после переключения с типичных антипсихотических препаратов или рисперидона. В конечной точке не найдено никаких существенных изменений в массе тела или в ИМТ. При этом выявлено увеличение уровней лептина и значимое снижение уровня кортизола в плазме. Кроме того, уровни сахара в крови натощак, а также свободных жирных кислот были значительно снижены. Авторы приходят к заключению, что для уточнения роли кортизола в метаболических процессах у больных шизофренией требуются дополнительные исследования [11].

Таким образом, приведенные данные научной литературы, свидетельствуют о необходимости учитывать особенности липидного профиля до и в течение антипсихотической терапии с целью минимизации формирования метаболических нарушений у больных с шизофренией.

Цель исследования: изучение особенностей динамики триглицеридов, холестерина, ЛПВП и ЛПНП и индекса массы тела (ИМТ) у больных с ППЭ и хронической шизофренией в процессе терапии оланзапином.

Материалы и методы

Объектом изучения послужили 58 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет. Основную группу составили 28 пациентов с первым психотическим эпизодом (ППЭ) (16 женщин и 12 мужчин), средний возраст – 27,3 ± 1,6 лет, длительность заболевания в среднем 1,5 лет, которым проводилась монотерапия оланзапином в дозе 5-20 мг/сутки (средняя суточная доза составляла 14,6 ± 6,6 мг). В качестве группы сравнения обследовано 30 хронически больных с расстройствами шизофренического спектра (11 женщин и 19 мужчин), средний возраст которых составил 35,09 ± 1,25 лет. Больные получали терапию оланзапином в дозе от 10 до 20 мг в сутки, инъекционно или в таблетированной форме (средняя суточная доза составляла 16,3 ± 3,5 мг). У всех больных была диагностирована параноидная шизофрения (F-20,0) в соответствии с критериями МКБ-10. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 50 лет; отсутствие эндокринных и органических заболеваний ЦНС, тяжелых форм соматических и гинекологических заболеваний; беременности и лактации, а также наличие информированного согласия для участия в исследовании. Для группы сравнения дополнительными критериями являлись: длительность заболевания не менее 10 лет; «wash out» период в течение 7-10 дней перед назначением оланзапина в тех случаях, когда больные, длительно страдающие шизофренией, до начала исследования получали антипсихотическую терапию. В этот период, при необходимости назначались транквилизаторы.

Основные методы исследования: клинико-психопатологический, антропометрический, биохимический (энзиматический колориметрический, «сухая химия») и статистический.

Дизайн исследования предусматривал определение ИМТ, уровня триглицеридов, холестерина, ЛПВП и ЛПНП до проведения терапии оланзапином и спустя 6-8 недель. Антропометрический метод работы заключался в измерении роста и веса тела каждого пациента, для определения индекса массы тела (ИМТ) или индекса Кетле, для оценки наличия или отсутствия ожирения.

Определение содержания биохимических показателей – холестерина, триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП проводилось натощак в утренние часы в сыворотке крови. Определение холестерина проводилось при помощи биохимического анализатора Piccolo Xpress производства фирмы Abaxis, США. Уровни триглицеридов, а также ЛПВП и ЛПНП были исследованы в клинической лаборатории методом «сухая химия» с реагентом в диске NICCOLO LIPID PANEL при помощи биохимического анализатора Abaxis Piccolo

Референтные значения исследуемых показателей: холестерин – 3,0-6,2 мм/л, триглицериды – 0-2,25 мм/л, ЛПВП-холестерин (HDL) – липопротеиды высокой плотности – до 0,93 ммоль/л – высокий риск и ЛПНП-холестерин (LDL) – липопротеиды низкой плотности (до 2,59 ммоль/л – оптимальные значения, 2,59-3,34 ммоль/л – приемлемые значения, 3,37-4,12 ммоль/л – граничные значения, 4,14-4,9 ммоль/л – высокие значения, 4,92 ммоль/л и выше – очень высокие значения. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» версия 7.0 с вычислением средних значений (M) и ошибки средней (\pm SE). Для сравнения показателей применялись непараметрические методы статистической оценки: для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона, анализ межгрупповых различий проводился с помощью теста Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

С целью выявления роли биохимических параметров в формировании метаболического синдрома было сформировано 3 группы пациентов (группирующий признак – показатели ИМТ): 1 группа – пациенты с ППЭ (28 чел. – 100%) с нормативными значениями ИМТ; 2 группа – хронические пациенты с нормативным ИМТ (ХПН) – 20 чел. (66,6%); 3 группа – хронические пациенты с повышенным ИМТ (ХПП) – 10 чел (33,3%). В дальнейшем сравнительный анализ полученных данных проводился как внутри групп, так и между ними.

Во всех выделенных группах в процессе терапии оланзапином отмечалось значимое ($p \leq 0,05$) повышение ИМТ (1 группа: фон – $22,9 \pm 1,96$ кг/м²;

6-8 неделя терапии – $23,4 \pm 1,85$ кг/м²; 2 группа: фон – $21,03 \pm 2,6$ кг/м²; 6-8 неделя терапии – $23,8 \pm 1,8$ кг/м²; 3 группа: фон – $27,8 \pm 2,7$ кг/м²; 6-8 неделя терапии – $29,6 \pm 3,1$ кг/м²). При этом у 10,9% пациентов с ППЭ и у 25% с ХПП к концу исследования ИМТ превышал 25 кг/м², что соответствовало избыточной массе тела. Кроме того было выявлено значимое ($p \leq 0,05$) различие фоновых значений ИМТ между группами ППЭ и ХПП ($22,9 \pm 1,96$ кг/м² и $27,8 \pm 2,79$ кг/м² соответственно) (рис. 1). Полученные данные согласуются с данными аналогичных исследований и свидетельствуют о том, что даже краткосрочная терапия оланзапином приводит к повышению массы тела.

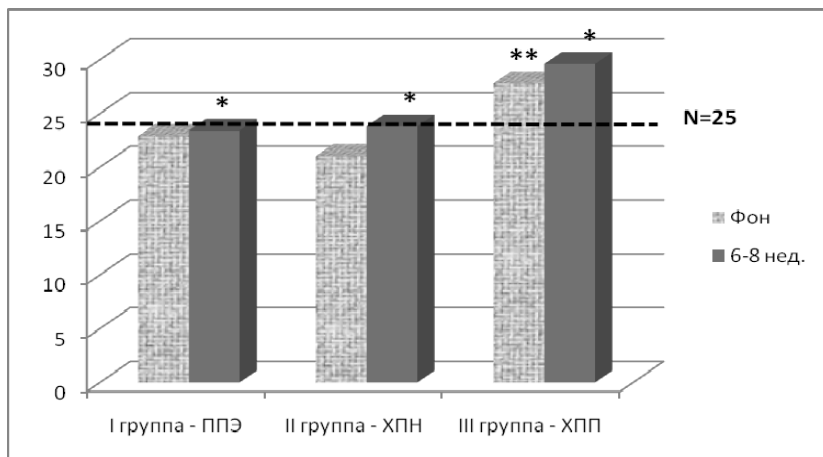


Рис. 1. Динамика ИМТ в исследуемых группах (кг/м²)

* – значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона)

** – значимость межгрупповых различий (критерий Манна-Уитни)

Средние показатели холестерина во всех группах находились в нормативном диапазоне на всем протяжении исследования. Отмечена сходная динамика изменений показателя в сторону повышения: ППЭ – $4,61 \pm 0,12$ ммоль/л до $5,02 \pm 0,18$ ммоль/л; ($p=0,029$); ХПН – $4,6 \pm 1,0$ ммоль/л до $5,5 \pm 0,6$ ммоль/л. ($p=0,000144$); ХПП – $4,7 \pm 7,2$ ммоль/л до $5,7 \pm 0,6$ ммоль/л ($p=0,001$). При этом в 1 группе число случаев гиперхолестеринемии возросло с 14,3% до 35,7%; во 2 группе – с 30% до 43% и в 3 группе с 35,6% до 52,6% случаев (рис.2). Межгрупповых значимых различий уровней холестерина выявлено не было.

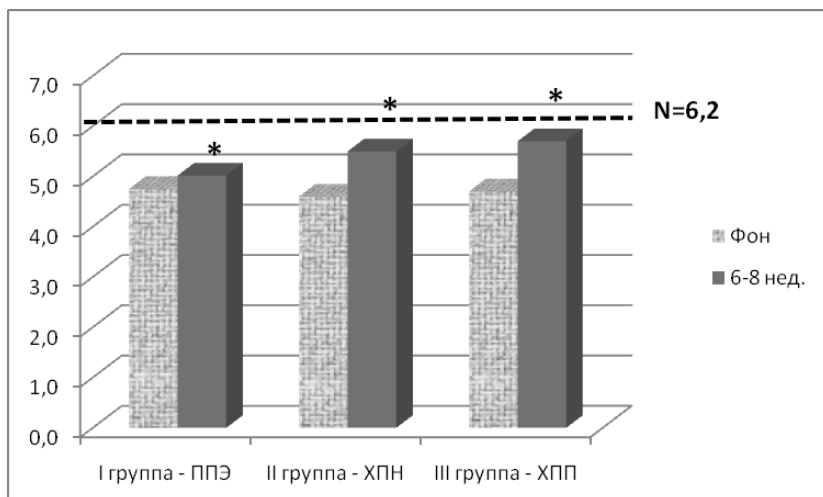


Рис. 2. Динамика уровней холестерина в исследуемых группах (ммоль/л)

* – значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона)

Динамика средних уровней липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности представлена на рис. 3, 4. Уровни фракций холестерина соответствовали приемлемым значениям. Обращает на себя внимание, что во всех группах отмечены тенденции к повышению указанных средних показателей в процессе терапии оланзапином, которые не достигали значимых внутри- и межгрупповых различий. Повышение уровней ЛПНП наблюдалось у больных с ППЭ в 7,1% случаев, ХПН – 15%; ХПП – 14,6% случаев. При этом в ряде случаев отмечено снижение уровней ЛПВП: 1 группа – в 3,6% случаев; 2 группа – 5%; 3 группа – 16,6% случаев. Полученные данные о нарастании частоты встречаемости гиперхолестеринемии (общего холестерина и ЛПНП), а также снижении в ряде случаев уровней ЛПВП уже на ранних этапах терапии оланзапином свидетельствует о формировании дислипидемии, являющейся фактором риска развития атеросклероза.

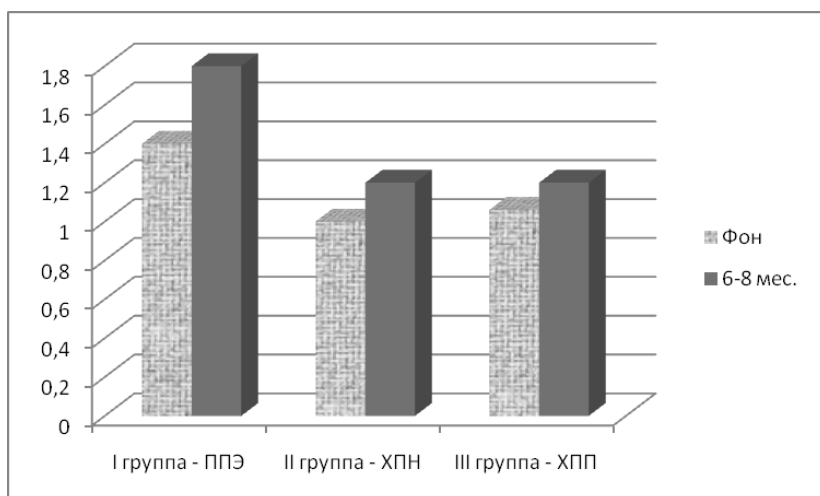


Рис. 3. Динамика уровней липопротеидов высокой плотности в исследуемых группах (ммоль/л)

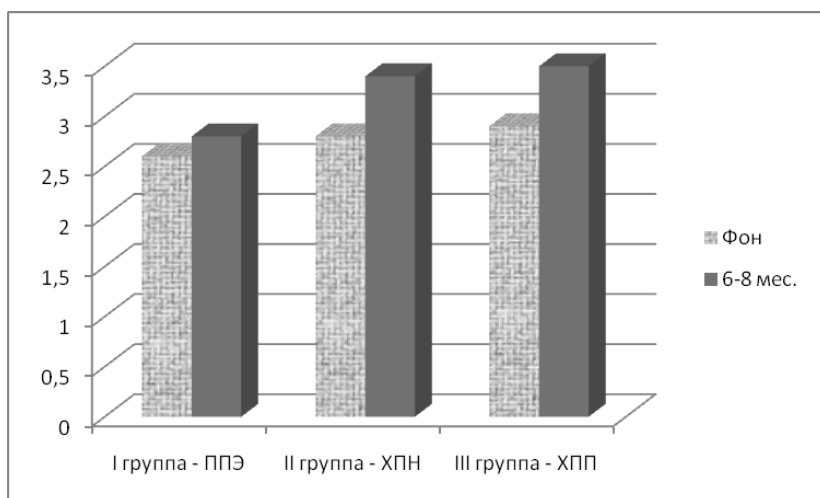


Рис. 4. Динамика уровней липопротеидов низкой плотности в исследуемых группах (ммоль/л)

Средние уровни триглицеридов в 1 и 3 группах находились в нормативном диапазоне как до терапии оланзапином, так и после нее (рис. 5). В отличие от этого средние значения триглицеридов у больных с хронической

шизофренией и нормативными значениями ИМТ превышали верхние границы нормы на всем протяжении исследования. Динамика частоты встречаемости гипертриглицеридемии по группам была следующей: 1 группа – с 7,1% до 14,3%; 2 группа – с 25% до 50%; 3 группа – с 28,6% до 50% случаев.

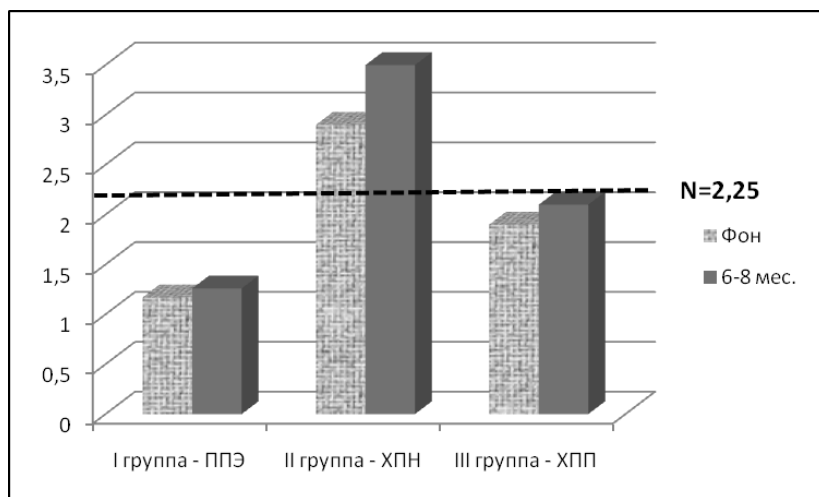


Рис. 5. Динамика уровней триглицеридов в исследуемых группах (ммоль/л)

Заключение

На сегодняшний день исследование динамики биохимических показателей в клинических исследованиях с учетом фармакогенного фактора и антропометрических показателей (ИМТ) представляется наиболее актуальным. Исследование особенностей липидного профиля у больных шизофренией в зависимости от эффективности психофармакотерапии позволит идентифицировать их как потенциальные биомаркеры для создания профилактических и терапевтических подходов с целью улучшения качества жизни пациентов с психическими расстройствами и снижения риска развития метаболических нарушений.

Литература

1. Гурович, И.Я. Первый психотический эпизод. / И.Я. Гурович, А.Б. Шмуkler // – М. Медпрактика – М., 2010. – С. 306-356.
2. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Соколян Н.А., Танянский Д.А. Факторы риска обменных нарушений у больных шизофренией // Псих. расстройства в общей медицине. 2009. №3.

3. Тек Ц., Куцукгонцу С., Гулоксуз С. и соавт. Индуцированная антипсихотиками прибавка в весе у пациентов с первым психотическим эпизодом: мета-анализ // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 26. №1. С. 45-49.

4. Anand P., Popli A.P., Konicki P.E. et. al. Clozapine and associated diabetes mellitus // Clin. Psychiatry. 1997. V.58. P. 3-7.

5. Horsdal H.T., Benros M.E., Köhler-Forsberg O., Krogh J., Gasse C. Metabolic profile at first-time schizophrenia diagnosis: a population-based cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017 Feb 28;13:621-630

6. Hori, H. Olanzapine orally disintegrating tablets (Zyprexa Zydis) rapidly improve excitement components in the acute phase of first-episode schizophrenic patients: an open-label prospective study / H. Hori, N. Ueda, R. Yoshimura, H. Yamamoto, K. Wani, Y. Etoh, K. Haraga, J. Kitahara, J. Nakamura – *World J Biol. Psychiatry.*, 2009 – 10 (4 Pt 3). – p. 741-745.

7. Jogin H. Thakore Metabolic disturbance in first-episode schizophrenia// *The British Journal of Psychiatry* Mar 2004, 184 (47) s76-s79].

8. Misiak B , Łaczmański Ł, Słoka NK, Szmida E, Piotrowski P, Loska O, Ślęzak R, Kiejna A, Frydecka D. Metabolic dysregulation in first-episode schizophrenia patients with respect to genetic variation in one-carbon metabolism. *Psychiatry Res.* 2016 Apr 30;238:60-67.

9. Misiak, B. Lipid profile disturbances in antipsychotic-naïve patients with first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis / B. Misiak, B. Stańczykiewicz, Ł. Łaczmański et al. – *Eur. Psychiatry.*, 2017. Mar; – 41. – P. 42-46.

10. Revicki, D.A. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychiatric disorders: quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial / D.A. Revicki, L.A. Genduso, S.H. Hamilton, et al – *Qual. Life Res.*, 1999 – Vol. 8. – p. 417-426.

11. Tanaka, K. Decreased levels of ghrelin, cortisol, and fasting blood sugar, but not n-octanoylated ghrelin, in Japanese schizophrenic inpatients treated with olanzapine / K. Tanaka, S. Morinobu , M. Ichimura et al. – *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 2008. – Aug. 1;32 (6). – p. 1527-1532.

12. Zhang XY¹, Chen DC², Tan YL², An HM², Zunta-Soares GB³, Huang XF⁴, Soares JC³. Glucose disturbances in first-episode drug-naïve schizophrenia: Relationship to psychopathology. *Psychoneuroendocrinology.* 2015 Dec;62:376-80

Изменение уровня пролактина в крови у пациентов с паническим расстройством при монотерапии пароксетином, кломипрамином и сочетанной терапии пароксетином с перидиазином

Павлова Т.А., Горобец Л.Н., Доровских И.В., Маджанова Е.Р.

Введение

Паническое расстройство (ПР) – одно из наиболее распространенных тревожных расстройств, частота его развития в популяции, по данным ряда авторов, достигает 8%. [1, 2]. Согласно современным научным представлениям, причины развития ПР представляют собой совокупность целого ряда факторов, среди которых основное значение имеют преморбидно-личностные особенности пациента, психогенные воздействия, нарушения нейробиохимических и нейроэндокринных процессов. Последние, в свою очередь, остаются наименее изученными факторами, играющими роль в возникновении и развитии ПР. Наиболее известной физиологической реакцией организма на влияние стрессовых факторов является так называемый «общий адаптационный синдром» (Н. Selye, 1936) [3], представляющий собой активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГА-ось) и выделение в кровеносное русло адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола. В стрессовой для организма ситуации активируется симпатический отдел вегетативной нервной системы, а также ГГА-оси, с чем связывают постепенное формирование реакции тревоги ожидания [4]. Помимо АКТГ во время стресса аденогипофиз секретирует еще один гормон – пролактин, который, по всей вероятности, также является одним из гормонов стресса [5]. По современным литературным данным, пролактин оказывает влияние на иммунную систему [6], а его метаболические эффекты не ограничиваются влиянием на репродуктивную функцию. Пролактин спонтанно секретируется вне гипофиза – молочными железами, плацентой, маткой, простатой, нейронами головного мозга, иммунной системой, в которых также осуществляются его различные эндокринные эффекты. В результате воздействия стрессовых факторов развивается иммуномодулирующий эффект пролактина, который уменьшает отрицательное влияние повышенного уровня глюкокортикоидов, в частности, снижает индукцию апоптоза лимфоцитов за счет различных механизмов. В ряде экспериментальных исследований, подтверждающих влияние пролактина на иммунный ответ, грызуны находились под воздействием определенного стресса, что совпадает с гипотезой о стресс-индуцированной секреции пролактина в различных тканях. [7, 8, 9, 10].

Избыточное накопление гормонов стресса занимает важное место в патофизиологии ПР. Так, в ряде исследований установлено изменение уровня гипоталамических гормонов у пациентов как со спонтанными, так и с экспериментально вызванными паническими атаками [11, 12]. В одном из таких исследований зарегистрирован повышенный уровень кортизола в слюне у пациентов вовремя спонтанно развившегося панического приступа [12]. В экспериментальных работах с применением ряда веществ, вызывающих панические атаки, таких как лактат натрия, 5% и 35% диоксид углерода, холецистокинин-4, выявлено увеличение уровня АКТГ, кортизола и пролактина выше референсных значений [13, 14, 15, 16]. В одном из исследований при оценке уровня пролактина у пациентов с ПР различной степени тяжести проводилась нагрузочная проба с L-ДОФА. У пациентов с умеренной и тяжелой степенью расстройства установлен более высокий уровень базальной секреции пролактина по сравнению с контрольной группой здоровых участников, в то время как у пациентов с легкой степенью расстройства значения пролактина занимали промежуточное значение между тяжелыми его формами и группой контроля [17].

В настоящее время в психофармакотерапии ПР одним из важнейших условий являются хорошая лекарственная переносимость и высокий уровень комплаенса пациентов, в связи с чем все чаще используются современные антидепрессанты [18]. Согласно последним зарубежным рекомендациям, к препаратам первой линии терапии ПР относят селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), при применении которых доказана высокая клиническая эффективность и минимальный процент побочных эффектов [19]. Отечественные авторы также уделяют большое внимание антидепрессантам в терапии ПР, считая основой лечения препараты из группы СИОЗС, которые на начальном этапе терапии следует сочетать с быстродействующими бензодиазепинами [18, 20-25].

В последнее время в литературе все чаще встречаются сообщения о повышении уровня пролактина при применении трициклических антидепрессантов (ТЦА) и СИОЗС [26]. Серотонин является модулятором высвобождения пролактина, воздействуя через паравентрикулярное ядро, которое содержит постсинаптические серотониновые рецепторы подтипа 5-НТ1А, 5-НТ2, 5-НТ2С и 5-НТ3 [27, 28, 29]. Помимо этого, в ряде исследований доказано, что влияние серотонина на секрецию пролактина происходит также через центральные рецепторы 5-НТ1С/2 [28]. Другим механизмом воздействия серотонина на уровень пролактина является стимуляция ГАМК-ергических нейронов, расположенных рядом с дофаминовыми клетками тубероинфундибулярной зоны, имеющими серотониновые 5-НТ1А-рецепторы. Такая стимуляция приводит к снижению ингибирования пролактина дофамином, способствуя повышению его уровня [27].

При терапии кломипрамином пациентами в дозировках от 150 до 300 мг/сут. в течение месяца выявлено увеличение уровня пролактина в два раза,

а при внутривенном введении триптофана эффект подъема уровня пролактина существенно увеличивался у пациентов, получающих амитриптилин по сравнению с пациентами, получающими плацебо [30, 31, 32]. При исследовании кломипрамина уровень пролактина не выходил за пределы нормальных значений, однако он увеличивался и превышал нормальные значения у пациентов, получающих кломипрамин, при внутривенном введении L-триптофана, чего не наблюдалось у пациентов, получавших плацебо [33]. Согласно другим исследованиям, частота развития лекарственной ГП при применении кломипрамина достигает 10% [34].

По ряду литературных данных, галакторея как один из основных симптомов ГП развивается в 8 раз чаще у женщин, получающих СИОЗС, по сравнению с антидепрессантами других групп [35]. Было проведено несколько ретроспективных исследований, оценивающих влияние СИОЗС на уровень пролактина. Egberts A.C. и соавт. (1997) выполнили анализ с целью оценки различий риска развития галактореи у пациенток, принимающих различные антидепрессанты. За десятилетний период было 38 сообщений о развитии лекарственной галактореи, из которых 15 приписывались использованию антидепрессантов. Уровень пролактина был клинически значимо повышен у 5 пациенток, в то время как у остальных, несмотря на повышение, оставался в пределах нормы. У всех пациенток данный симптом редуцировался при снижении дозировки антидепрессанта либо его отмене, при этом существовала явная связь между использованием препарата и возникшей галактореей. ГП наблюдалась у 4 из 42 женщин, принимающих СИОЗС амбулаторно с целью лечения депрессивного расстройства в течение 16 месяцев [36]. В другом ретроспективном исследовании среди женщин, принимающих СИОЗС, не выявлено связи между приемом препаратов и изменением уровня пролактина, однако наблюдалось статистически значимое увеличение уровня пролактина у пациенток, имеющих избыточную массу тела и принимающих СИОЗС, по сравнению с женщинами, страдающими ожирением, но не принимающих антидепрессанты [37]. Остается неясным, как изменение уровня пролактина при использовании антидепрессантов связано с наличием ожирения, хотя в ряде работ сообщалось о снижении их эффективности среди пациентов с избыточной массой тела [38-41].

Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования, которые позволят оценить динамику уровня пролактина у пациентов с тревожными расстройствами и роль этих гормональных изменений в патофизиологии данной психической патологии. Несмотря на широкое клиническое использование антидепрессантов, остается не до конца изученной проблема развития лекарственной ГП при применении конкретных препаратов из различных групп.

Цель исследования – оценка динамики уровня пролактина у пациентов с ПР в процессе монотерапии кломипрамином или пароксетином в сравнении с комбинированной терапией пароксетином и перициaziном.

Табл. 1.

**Сравнительная таблица сопоставимости групп по основным
социо- демографическим и клиническим показателям**

	Монотерапия кломипрамином	Монотерапия пароксетином	Сочетанная терапия пароксетином и перидиазином
Возраст	31,0±9,1	32,6±8,1	39,5±6,3
Образование:			
учащийся	9,09%	0%	5%
среднее	4,55%	0%	10%
среднее специальное	13,64%	21,74%	25%
высшее	72,73%	78,25%	60%
Семейное положение:			
замужем	72,73%	69,57%	85%
не замужем	23,23%	30,43%	15%
Наличие работы:			
работает	77,27%	82,61%	60%
не работает	22,73%	17,39%	40%
Лечение:			
амбулаторное	90,91%	91,30%	95%
стационарное	9,09%	8,70%	5%
Длительность заболевания:			
от 1 до 6 мес.	36,36%	52,17%	20%
от 6 мес. до 1 года	13,64%	17,39%	25%
от 1 года до 3-х лет	13,64%	8,70%	20%
от 3-х до 5-ти лет	13,64%	8,70%	10%
более 5-ти лет	22,73%	13,04%	25%
Средний бал по HARS до начала терапии	31,3±5,8	28,1±5,7	29,1±6,1
Средний балл по ShARS до начала терапии	62,8±14,4	53,2±13,3	54,8±18,3

Материалы и методы исследования

С учетом значимых различий в уровне половых гормонов у мужчин и женщин, зависимости уровня пролактина у женщин от фазы менструального цикла и с целью сопоставимости лабораторных данных в исследование включались пациенты только женского пола. Нами обследовано 65 женщин в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $35,2 \pm 8,4$) с диагнозом «Паническое расстройство», проходивших амбулаторное и стационарное лечение в психиатрическом центре ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России.

Критерии включения в исследование: женский пол, соответствие пациентов критериям МКБ-10 диагноза (F41.0) «Паническое расстройство» (эпизодическая пароксизмальная тревога); частота панических атак не менее 2 эпизодов в неделю; возраст от 18 до 55 лет. Критерии исключения: мужской пол, наличие эндокринных заболеваний; коморбидной психопатологии; органических заболеваний ЦНС; тяжелых форм соматических и гинекологических заболеваний; беременности и лактации; галактореи; нарушений менструального цикла; предшествующей психофармакотерапии в течение последнего полугодия. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено ЛЭК МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол № 24/3 от 2018 г.).

По дизайну исследование было сравнительным, рандомизированным, открытым. Основные методы исследования: клиничко-anamnestический, клиничко-психопатологический, психометрический, биохимический и клиничко-статистический.

На первом этапе до начала психофармакотерапии на каждого из пациентов заполнялась карта обследования больного психонейроэндокринологического профиля, разработанная в отделе психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России и содержащая анамнестические, социально-демографические, клиничко-эндокринные, антропометрические данные и результаты лабораторных исследований. С целью исключения коморбидных депрессивных расстройств до начала терапии использовалась шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) [42], в исследование включались пациенты, набравшие не более 13 баллов (отсутствие депрессивного расстройства и легкое депрессивное расстройство) по данной шкале.

Пациентам случайным способом назначались кломипрамин, пароксетин либо сочетанная терапия пароксетином и перициaziном. Несмотря на отсутствие в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях применения перициазина при ПР, мы сочли возможным его назначение согласно одному из показаний, указанному в официальной инструкции по применению, в качестве дополнительного лекарственного средства для краткосрочного лечения тревожных состояний.

Таким образом, сформировались три группы больных. Все группы были сопоставимы по клиничко-демографическим и клиническим показателям (Табл. 1).

Две основные группы составили пациентки, получающие монотерапию кломипрамином и пароксетином, третью группу сравнения составили пациентки, принимающие сочетанную терапию пароксетином и перициазинном. В первые 14 дней от начала терапии до развития первых признаков клинического эффекта основной терапии допускалось назначение бензодиазепиновых транквилизаторов с целью купирования выраженной тревожно-фобической симптоматики и достижения лучшего комплаенса.

Первую группу составили 22 пациентки, средний возраст – $34,0 \pm 9,1$ лет, которым проводилась монотерапия ТЦА (кломипрамином) в дозировке от 75 до 150 мг/сут. (средняя суточная доза – $90 \pm 18,3$ мг). Во вторую группу вошли 23 пациентки, средний возраст – $32,6 \pm 8,1$ лет, получающие монотерапию СИОЗС (пароксетином) в дозе от 30 до 60 мг/сут. (средняя суточная доза – $41,3 \pm 6,2$ мг). Третью группу сравнения составили 20 пациенток, средний возраст – $39,6 \pm 6,3$ лет, получающие сочетанную терапию антисиклотимом первого поколения производным фенотиазина – перициазинном и СИОЗС (пароксетином). Дозировка перициазина варьировалась от 7 до 30 мг/сут. (средняя суточная доза – $13,1 \pm 4,8$ мг), а пароксетина – от 40 до 60 мг/сут. (средняя суточная доза – $49,5 \pm 8,8$ мг).

Всем пациенткам с фоновыми значениями уровня пролактина выше нормы до начала терапии была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Среди пациенток, которым проведена МРТ, у 18,2% из 1-й группы и 4,35% из 2-й группы обнаружены единичные очаги глиоза, у обследованных пациенток из 3-й группы патологических изменений головного мозга не выявлено.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проведено всем пациенткам, у небольшого количества пациенток выявлен спаечный процесс малого таза: 15% – 1 группа, 9% – 2 группа, 8,7% – 3 группа. Таким образом, с помощью инструментальных методов исследования у всех пациенток исключено возможное наличие гормонально активных опухолей гипофиза, патологических образований матки и яичников.

Измерение уровня содержания пролактина в сыворотке крови проводилось до начала психофармакотерапии (1 этап) и спустя 6 недель от ее начала (2 этап). Определение уровня содержания пролактина в сыворотке (плазме) крови проводилось методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа. Для этого были использованы набор из двенадцати разборных восьмилучных стрипов с иммобилизованными на внутренней поверхности лунок моноклональными антителами к пролактину (ООО «Хема», Россия) и иммуноферментный планшетный автоматический анализатор «Stat Fax 2100» («Awareness Technology, Inc, США). Референсные значения уровня пролактина: для женщин в зависимости от фазы менструального цикла – 60-600 мМЕ/л в фолликулярной фазе, 120-900 мМЕ/л в лютеиновой фазе.

Уровень тревоги оценивался до начала терапии и через 6 недель от начала терапии с помощью шкал тревоги Гамильтона (HARS) [43] и само-

оценки тревоги Шихана (ShARS) [44]. Критерием эффективности терапии являлось снижение суммарного бала по сравнению с начальным не менее 50% по шкале HARS, снижение суммарного балла до 20 и ниже по шкале ShARS.

Сравнительный анализ исследуемых признаков проводился как между группами, так и внутри каждой группы. Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США). Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применялся непараметрический тест Манна-Уитни, для сравнения связанных групп (оценка динамики признаков) – тест Вилкоксона и дисперсионный анализ по Фридману. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводилось с использованием теста Хи-квадрат (при ненулевых ожидаемых частотах) и (в случае четырехпольных таблиц) двустороннего точного критерия Фишера (ТКФ). В целях минимизации проблемы множественных сравнений пороговым уровнем статистической значимости считали 0,001. Диапазон рассчитанного уровня значимости [0,001; 0,050] интерпретировали как статистическую тенденцию.

Результаты исследования

По результатам исследования в 1-й группе средний балл по шкалам HARS и ShARS составил $31,3 \pm 5,8$ и $62,8 \pm 14,4$ баллов для каждой шкалы соответственно; во 2-й группе – $28,1 \pm 5,7$ и $53,2 \pm 13,3$ балл, в 3-й группе – $29,1 \pm 6,1$ и $54,8 \pm 18,3$ баллов. К концу 6-й недели терапии в 1-й группе средний балл снизился до $4,0 \pm 1,9$ по шкале HARS и до $6,5 \pm 3,8$ по шкале ShARS; во 2-й группе – до $3,3 \pm 1,9$ и $5,2 \pm 3,7$ баллов для каждой шкалы соответственно, в 3-й группе – до $4,0 \pm 2,8$ и $8,4 \pm 5,2$ баллов. Общий балл по шкале ShARS на фоне терапии превышал значение 20 баллов лишь у одной пациентки из 3-й группы сравнения. Таким образом, проводимая терапия оказалась эффективна по шкале HARS у 100% пациентов, по шкале ShARS у 98,5% (64 пациентки). В первые две недели от начала терапии все пациентки из 1-й и 2-й групп дополнительно получали феназепам от 1 до 2 мг/сут. У пациенток 3-й группы дополнительного назначения транквилизаторов не потребовалось.

Согласно полученным данным, фоновый уровень пролактина в 1-й группе ($785,5 \pm 312,1$ мМЕ/л) и 2-й группе ($821,4 \pm 469,3$ мМЕ/л) превышал референсный интервал у 59,09% (13 человек) и 47,83% (11 человек) в каждой группе соответственно. В 3-й группе сравнения уровень пролактина до начала терапии ($851,1 \pm 366,4$ мМЕ/л) превышал норму у 40% пациентов (8 человек). Через 6 недель терапии у пациентов 1-й группы уровень пролактина повысился ($821,9 \pm 391,3$ мМЕ/л), однако превышал норму у меньшего количества пациентов, чем до начала терапии – у 50% (11 человек). У пациентов 2-й группы уровень пролактина, напротив, незначительно снизился ($808,0 \pm 624,2$ мМЕ/л) и выходил за верхнюю границу нормы лишь у 39,13% пациентов (9 человек). Процент пациентов со значениями уровня пролак-

тина выше нормы ($1571,5 \pm 834,1$ мМЕ/л) увеличился в 3-й группе до 75% (15 человек). Статистически значимых межгрупповых различий показателей фонового уровня пролактина и его значений через 6 недель от начала терапии не выявлено. Однако установлена статистическая тенденция к различиям по уровню пролактина у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й ($p=0,006$) и 2-й ($p=0,005$) группами (критерий Манна-Уитни). Динамика уровня пролактина в исследуемых группах отражена на рис. 1.

Оценка клинических признаков ГП проводилась через 2 и 6 недель терапии и включала в себя регистрацию следующих симптомов: развитие галактореи, задержка менструации и олигоменорея. Через 2 недели терапии проявления галактореи в виде капельных выделений из сосков при надавливании на молочные железы отмечались у 4,35% пациенток из 2-й группы, у 45% пациенток из 3-й группы и не наблюдались у пациенток 1-й группы. Как видно на рис.2, спустя 6 недель процент развития галактореи в 1-й и 2-й группах остался прежним (0% и 4,35% соответственно), однако в 3-й группе проявления галактореи отмечались у значительно большего ($p = ,00004$, критерий Фридмана) количества пациентов – у 65% (см. рис. 2). Выявлена статистически значимая тенденция к различиям по данному симптому (двухсторонний ТКФ) между 1-й и 3-й группами ($p=,00038$), 2-й и 3-й группами ($p=,00271$) через 2 недели терапии и через 6 недель терапии ($p=,00000$ и $p=,00003$ соответственно).

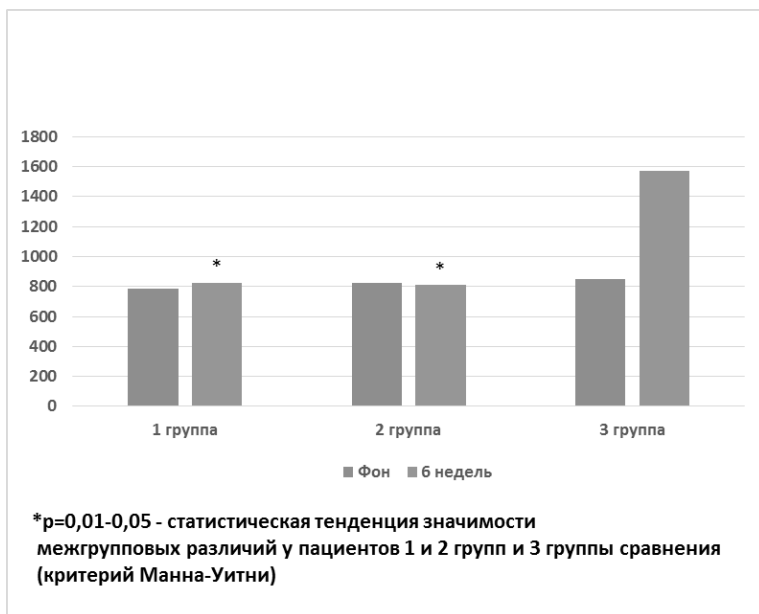


Рис. 1. Динамика уровня пролактина (мМЕ/л) в исследуемых группах

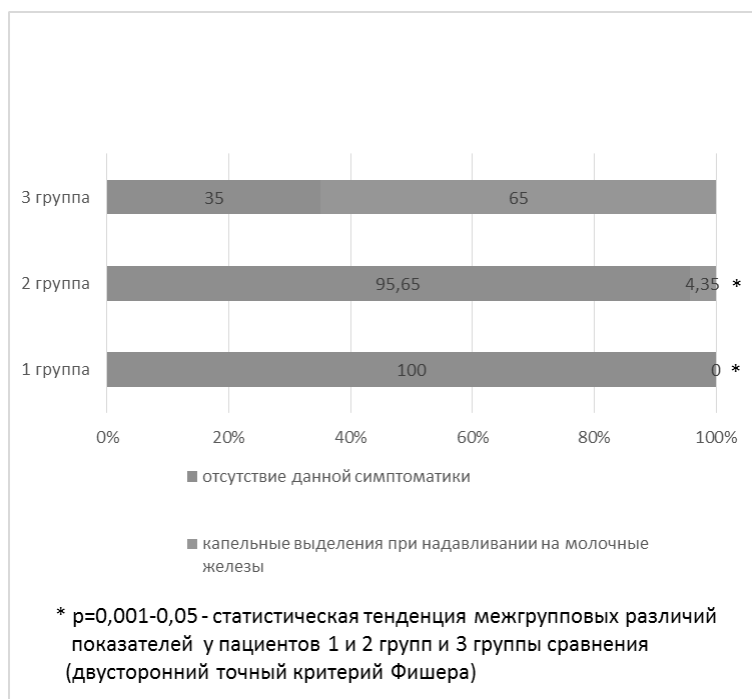


Рис.2. Проявления галактореи через 6 недель терапии

При оценке через 2 недели терапии задержка менструации отсутствовала у пациенток 1-й и 2-й групп и отмечалась у 15,79% пациенток 3-й группы. По прошествии 6 недель задержку менструации до 1 месяца отмечали 5,8% пациенток 1-й группы, 6,67% пациенток 2-й группы и 21% пациенток из 3-й группы. Отсутствие менструации от 1 до 2 месяцев не наблюдалось у пациенток 1-й и 2-й групп, а в 3-й группе отмечалось у 5,26% пациенток.

Через 2 недели терапии сокращение длительности менструации до 2–3 дней отметили 20% пациенток 2-й группы и 10,53% пациенток 3-й группы. К 6-й неделе терапии количество пациенток, отмечавших олигоменорею увеличилось и стало равным во 2-й – 26,6% ($p = ,03878$) и в 3-й – 26,3% ($p = ,02237$) группах. У пациенток 1-й группы данная симптоматика отсутствовала.

Обсуждение

Согласно полученным в ходе исследования результатам, в среднем у 50% обследованных пациентов с ПР выявлено повышение фонового уровня пролактина выше референсных значений, при этом у всех пациентов исключена возможная нейроэндокринная и гинекологическая патология пу-

тем проведенных инструментальных методов исследования. Полученные результаты подтверждают имеющиеся данные литературы [13-16] и позволяют предположить, что пролактин является одним из гормонов стресса, а повышение его уровня играет определенную роль в развитии реакции тревоги. Повышенный уровень пролактина у пациентов с ПР может так же являться следствием нарушений дофаминергической системы и в целом нейроэндокринного баланса, что ранее предполагали авторы в других исследованиях [17]. В то же время, повышение уровня пролактина может служить подтверждением гипотезы о его стресс-индуцированной секреции [6].

Психофармакотерапия оказалась эффективна у 100% пациентов, таким образом все пациенты являлись респондерами, что не позволило выявить какую-либо зависимость между фоновым уровнем пролактина и последующей эффективностью терапии. Значимых различий по содержанию пролактина в крови между группами пациентов, получающих кломипрамин и пароксетин через 6 недель терапии не выявлено. В группе пациентов, получавших кломипрамин, уровень пролактина незначительно повысился, при этом процент пациентов, у которых его значения превышали норму в целом не изменился по сравнению с фоновыми показателями. Для группы пациентов, принимавших пароксетин, напротив, было характерно снижение уровня пролактина и уменьшение процента пациентов, у которых значения пролактина выходили за верхнюю границу нормы. Несмотря на то, что монотерапия кломипразином и пароксетином не способствовала значимому повышению уровня пролактина, тем не менее, в обеих группах пациентов наблюдались клинические проявления ГП, такие как галакторея (<5% для пароксетина), задержка менструации не более 1 месяца (около 6% для кломипрамина и пароксетина) и олигоменорея (более 26% для пароксетина). В целом, приведенные результаты подтверждают литературные сообщения о достаточно редком развитии ГП, связанной с приемом антидепрессантов из групп ТЦА и СИОЗС. В то же время, согласно ряду проведенных ранее зарубежных исследований, повышенный уровень пролактина наиболее часто отмечался во время приема пациентами кломипрамина и амитриптилина [30-34], что не совпадает с полученными нами данными. Результаты монотерапии пароксетином также противоречивы и опровергают результаты ряда работ, в которых выявлено увеличение уровня пролактина при приеме СИОЗС [26, 36], в то же время подтверждая сообщения о возможном развитии галактореи, связанной с их приемом, при нормальных значениях пролактина [35]. Так как галакторея является единственным патогномичным симптомом ГП, можно предположить, что для исследованных пациентов даже незначительное повышение уровня пролактина, в том числе и в пределах референсных значений с учетом их большого разброса от 60 до 900 мМЕ/л, привело к развитию данной симптоматики. Таким образом, исходя из результатов, полученных для кломипрамина и пароксетина, применение данных препаратов не приводит к развитию ГП, однако развитие галакто-

реи и нарушений менструального цикла у женщин не всегда коррелирует с уровнем пролактина в крови, а редкие клинические проявления ГП наблюдались при применении препаратов из обеих групп

Установлена статистически значимая тенденция различий в изменении уровня пролактина спустя 6 недель терапии между группами пациентов, которым проводилась монотерапия антидепрессантами, и группой сравнения, пациенты которой получали сочетанную терапию антидепрессантом (пароксетин) и традиционным антипсихотиком первого поколения (перциазин). В этой группе через 6 недель терапии уровень пролактина повысился, а количество пациентов со значениями пролактина, выходящими за пределы референсного интервала, возросло с 40% до 75%. Учитывая эти данные, развитие ГП в группе сравнения можно связать с действием перциазина, который, как и другие препараты из группы фенотиазинов, вызывает повышение уровня пролактина [45].

Кроме того, проведенное исследование не обнаружило различий в эффективности терапии в группах, а аугментация антипсихотика привела лишь к кратковременному купированию тревоги, но в то же время к развитию ГП.

Необходимо учитывать, что проведенное исследование касалось изучения уровня лишь одного из гипофизарных гормонов и не затрагивало изучение других гипоталамо-гипофизарных осей, что, безусловно, недостаточно для полного представления о нейроэндокринном фоне у пациентов с ПР. Помимо этого ограничения данной работы можно считать отсутствие плацебо контроля и слепой оценки по психометрическим шкалам, относительно небольшую выборку пациентов, включение в исследование пациентов только женского пола, длительность исследования не более 6 недель, а также изучение только по одному препарату из групп ТЦА и СИОЗС, что не позволяет сделать однозначный вывод о частоте развития ГП при их применении и в полной мере сравнить данные группы препаратов.

Учитывая приведенные ограничения, выполненное исследование показывает необходимость дальнейшего изучения гормонального фона у пациентов с ПР и другими тревожными расстройствами с целью установления возможного вклада нейроэндокринных изменений в формирование реакции ответа организма на стресс и развития этих заболеваний. Развитие лекарственной ГП при применении антидепрессантов требует проведения более длительных исследований и изучения ряда других препаратов из группы СИОЗС, а также их сравнения с антидепрессантами двойного механизма действия.

Литература

1. Барлоу Д. Клиническое руководство по психическим расстройствам. – 3-е изд. – СПб.: «Питер», 2010. – 912 с.
2. Kessler R.C., Petukhova M., Sampson N.A. et al. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United

States // International Journal of Methods in Psychiatric Research. – 2012. – Vol. 21, № 3. – P. 169-184.

3. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents // Nature. – 1936. – Vol. 138. – P. 32.

4. Mason J.W. A historical review of stress // Journal of Human Stress. – 1975. – Vol. 1. – P. 6-12.

5. Van de Kar L.D., Blair M.L. Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion // Frontiers in Neuroendocrinology. – 1999. – Vol. 20. – P. 1-48.

6. Попова Е.В., Тиньков А.А., Никоноров А.А. и др. Влияние пролактина на иммунитет при стрессе // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 1. – С. 14-19.

7. Hiestand P.C., Mekler P., Nordmann R. et al. Prolactin as a modulator of lymphocyte responsiveness provides a possible mechanism of action for cyclosporine // Proc Natl Acad Sci USA. – 1986. – Vol. 83. – P. 2599-2603.

8. Bernton E.W., Meltzer M.S., Holaday J.W. Suppression of macrophage activation and lymphocyte function in hypoprolactinemic mice // Science. – 1988. – Vol. 239. – P. 401-404.

9. Woody M.A., Welniak L.A., Richards S. Use of neuroendocrine hormones to promote reconstitution after bone marrow transplantation // Neuroimmunomodulation. – 1999. – Vol. 6. – P. 69-80.

10. Nagy E., Berczi I. Pituitary dependence of bone marrow function // Br J Haematol. – 1989. – Vol. 71. – P. 457-462.

11. McEwen B.S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance // Brain Research. – 2000. – Vol. 886. – P. 172-189.

12. Wedekind D., Bandelow B., Broocks A. et al. Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder // Journal of Neural Transmission. – 2000. – Vol. 107. – P. 831-837.

13. Hollander E., Liebowitz M.R., Cohen B. et al. Cortisol and sodium lactate-induced panic // Psychiatry Research. – 1989. Vol. 28. – P. 181-191.

14. Bailey J.E., Argyropoulos S.V., Lightman S.L. et al. Does the brain noradrenaline network mediate the effects of the CO₂ challenge? // Journal of Psychopharmacology. – 2003. – Vol. 17. – P. 252-259.

15. Ströhle A., Holsboer F., Rupprecht R. Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder // Neuropsychopharmacology. – 2000. – Vol. 22. – P. 251-256.

16. Zwanzger P., Eser D., Aicher S., Schüle C. et al. Effects of alprazolam on cholecystokinin-tetrapeptide-induced panic and hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity: a placebo-controlled study // Neuropsychopharmacology. – 2003. – Vol. 28. – P. 979-984.

17. Хасанова Д.Р., Вагапова Г.Р., Житкова Ю.В. и др. Некоторые особенности секреции пролактина у больных с паническими атаками различной тяжести // Неврологический вестник. – 2004. – Т. 36, вып. 1 – 2. – С. 53-58.

18. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). – М.: «Социально-политическая мысль», 2012. – С. 653-657.
19. American Psychiatric Association: Treatment of Patients with Panic Disorder. – ed 2. – Washington: APA, 2009.
20. Бобров А.Е. Тревожные расстройства: их систематика, диагностика и фармакотерапия // Российский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, вып. 4. – С. 328–332.
21. Мосолов С.Н., Смулевич А.Б., Нуллер Ю.Л. и др. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: ЗАО “Издательство БИНОМ”, 2002. – С. 451–468.
22. Мосолов С.Н., Смулевич А.Б., Нуллер Ю.Л. и др. Мультицентровое исследование эффективности и переносимости пароксетина (паксил) при лечении панического расстройства // Качественная клиническая практика. – 2001. – №2. – С.3-16.
23. Доровских И.В., Жиздюк А.А., Заковряшин А.С. и др. Опыт применения пароксетина в амбулаторной практике при тревожно-фобических расстройствах // Военно-медицинский журнал. – 2003. – Т.324, №8. – С. 57.
24. Доровских И.В., Заковряшин А.С., Мальцев Г.Ю. Оптимальный алгоритм амбулаторной терапии тревожно-фобических расстройств // Военно-медицинский журнал. – 2007. – Т.328, №5. – С. 46-48.
25. Потанин С.С., Бебуришвили А.А., Гантман М.В. и др. Алгоритм биологической терапии панического расстройства. // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – №3. – С.33-43.
26. Madhusoodanan S., Parida S., Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review // Hum Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 25. – P. 281–297.
27. Emiliano A.B., Fudge J.L. From galactorrhea to osteopenia: rethinking serotonin-prolactin interactions // Neuropsychopharmacology. – 2004. – Vol. 29, №5. – P. 833-846.
28. Rittenhouse P.A., Levy A.D., Li Q, Bethea C.L. et al. Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus mediate the serotonergic stimulation of prolactin secretion via 5-HT_{1C/2} receptors // Endocrinology. – 1993. – Vol. 133, № 2. – P. 661-667.
29. Jorgensen H., Knigge U., Warberg J. Involvement of 5-HT₁, 5-HT₂, and 5-HT₃ receptors in the mediation of the prolactin response to serotonin and 5-hydroxytryptophan // Neuroendocrinology. – 1992. – Vol. 55, №3. – P. 336-343.
30. Fava G.A., Lisansky J., Buckman M.T. et al. Prolactin, cortisol, and antidepressant treatment // American Journal of Psychiatry. – 1988. – Vol. 145, №3. – P. 358-360.
31. Meltzer H.Y., Fang V.S., Tricou B.J. et al. Effect of antidepressants on neuroendocrine axis in humans // Advances in biochemical psychopharmacology. – 1982. – Vol. 32. – P. 303-316.

32. Charney D.S., Heninger G.R., Sternberg D.E. Serotonin function and mechanism of action of antidepressant treatment: effects of amitriptyline and desipramine // *Archives of General Psychiatry*. – 1984. – Vol. 41, №4. – P. 359-365.
33. Anderson I.M., Cowen P.J. Clomipramine enhances prolactin and growth hormone responses to L-tryptophan // *Psychopharmacology*. – 1986. – Vol. 89, №1. – P. 131-133.
34. Electronic Medicines Compendium. Anafranil capsules: summary of product characteristics [online]. Available at: <http://medicines.org.uk/emc>. Accessed 2010, May 6.
35. Egberts A.C., Meyboom R.H., De Koning F.H. et al. Non-puerperal lactation associated with antidepressant drug use // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 1997. – Vol. 44, №3. – P. 277-281.
36. Kim S., Park Y.M. Serum prolactin and macroprolactin levels among outpatients with major depressive disorder following the administration of selective serotonin-reuptake inhibitors: a cross-sectional pilot study // *PLoS One*. – 2013; Vol.8, №12. – e82749.
37. Reeves K.W., Okereke O.I., Qian J. et al. Antidepressant use and circulating prolactin levels // *Cancer Causes Control*. – 2016. – Vol. 27, №7. – P. 853–861.
38. Kloiber S., Ising M., Reppermund S. et al. Overweight and obesity affect treatment response in major depression // *Biol Psychiatry*. – 2007. – Vol. 62. – P. 321-326.
39. Lin C.H., Chen C.C., Wong J. et al. Both body weight and BMI predicts improvement in symptom and functioning for patients with major depressive disorder // *Journal of affective disorders*. – 2014. – Vol. 161. – P. 123–126.
40. Uher R., Mors O., Hauser J. et al. Body weight as a predictor of antidepressant efficacy in the GENDEP project // *Journal of affective disorders*. – 2009. – Vol. 118. – P. 147-154.
41. Papakoštas G.I., Petersen T., Iosifescu D.V. et al. Obesity among outpatients with major depressive disorder // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2005. – Vol. 8. – P. 59-63.
42. Hamilton M. A rating scale for depression. // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – P. 56-62.
43. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *Br J Med Psychol*. – 1959. – Vol. 32. – P. 50-55.
44. Sheehan D.V., Sheehan K. The classification of phobic disorders // *Int J Psychiat Med*. – 1983. – Vol. 12. – P. 243-266.
45. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. – Москва: Медпрактика-М, 2007. – С. 27-40.

Раздел 4

Нарушения пищевого поведения у больных с психическими и эндокринными заболеваниями

Нарушения пищевого поведения: различия в общности

Григорьева Е.А., Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Горобец Л.Н., Хохлов Л.К.

Введение

Под нарушениями пищевого поведения (НПП) понимается группа расстройств (анорексия, булимия и приступообразное переедание), в формировании которых задействованы множественные биологические, генетические, личностные, социальные и культуральные факторы. Основания для объединения их в одну группу – психологический дискомфорт, связанный с приемом пищи, и существенное влияние на соматическое состояние пациентов. НПП – часто встречающиеся проблемы как в психиатрической практике, так и у пациентов с различными соматическими, эндокринологическими и неврологическими заболеваниями. НПП может выступать в качестве самостоятельной патологии, имеющей свою динамику и терапевтический прогноз. При этом низкая диагностическая стабильность и возможность дрейфа между отдельными диагностическими категориями НПП затрудняет диагностику и ставит вопрос о существовании не столько коморбидной связи, сколько о единстве биологических механизмов, лежащих в основе формирования этой патологии.

При многих психических заболеваниях (депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрения, аддикции) регистрируют НПП. В этих случаях НПП могут рассматриваться как этап формирования психического расстройства или выступать в качестве одной из составляющей общего психопатологического пространства, приобретая специфические клинические характеристики. Целью представленного обзора является анализ клинических, эпидемиологических и генетических данных, касающихся основных НПП.

Эпидемиология

Нервной анорексией и булимией болеют чаще женщины, но данные о соотношении мужчин и женщин разные: на 1 случай мужчин по разным источникам приходится 9, 10, 20 или 30 женщин. По данным исследователей из США, предположительно 6-10% молодых женщин страдают ка-

ким-либо расстройством пищевого поведения. На 100 тыс. населения, по разным источникам, приходится от 0,37 до 1,6 случаев в год, а в пересчете на девочек и девушек от 15 до 20 лет – около 16 на 100 тыс. В Северной Европе частота новых случаев нервной анорексии достигает 4 на 100 тыс. населения.

Стабильные данные о заболеваемости нервной булимией также отсутствуют. Среди детей школьного возраста болеют ориентировочно от 4 до 9% (чаще девочки), среди взрослого населения от 0,3 до 9,4% женщин и 0,1-1,4% мужчин.

Частота распространения приступообразного переедания (ПП) в общей популяции составляет около 2-2,4% [80, 86], что почти в два раза превышает средние показатели распространенности нервной булимии; среди пациентов центров по снижению веса процент лиц с симптомами ПП существенно выше, чем среди общей группы населения, и составляют от 9% до 19% [21]; приступообразное переедание чаще регистрируется среди людей, страдающих избыточным весом или ожирением, ИМТ которых больше 27,5 кг/м²; при использовании в ходе оценки исключительно методов самоотчетов значительно возрастает количество ложноположительных случаев – в группах, набранных из программ по снижению веса: от 7,5% до 47,4% опрошенных соответствуют критериям приступообразного переедания [50]. Кроме того, применение опросного метода оценки затрудняет проведение дифференциального диагноза приступообразного переедания и нервной булимии.

Отсутствие единого мнения по вопросу диагностических критериев ПП приводит к неразрешенности проблемы эпидемиологии этого состояния. Оценку распространенности данного расстройства как правило проводят двумя способами: либо с использованием инструментов типа самоотчета, либо основываясь на двухступенчатом методе опроса (в последнее время учитываются только те данные, которые получены вторым способом, где предусматривается участие хорошо подготовленного эксперта-интервьюера). Оценивают частоту встречаемости симптомов ПП в общей популяции и среди пациентов, обращающихся за специализированной помощью с целью снижения массы тела.

Этиология

Этиология нарушений пищевого поведения остается недостаточно изученной. Вместе с тем, накапливаются данные о том, что основные причины определяются взаимодействием социокультуральных и биологических факторов, а также специфическими психологическими механизмами и уязвимостью личности.

Нарушения пищевого поведения, как и большинство психических заболеваний, относятся к обширному классу болезней наследственного предрасположения мультифакториального генеза и полигенной природы [72]. В рамках биопсихосоциальной модели формирование таких заболеваний

происходит при взаимодействии трех доменов: биологического (генетического), личностного и социального, каждый из которых имеет свой уровень генетического контроля [16,31]. Все домены важны для возникновения, формирования, развития и поддержания заболевания, с учетом их тесного взаимодействия, они не могут рассматриваться отдельно и представляют собой единый этиопатогенетический комплекс [78].

Нарушения пищевого поведения в целом имеют значительный уровень генетического контроля и слабый уровень средового влияния [52], имеется семейная отягощенность по этим заболеваниям в виде их накопления в семьях [83], установлен высокий уровень наследуемости – 50-70% [44, 83], что говорит о серьезном вкладе генетических факторов. Данные, полученные методом изучения приемных детей, оценивают вклад генетических факторов еще выше – в размере 59%-82% [54].

Наследуемость булимии оценивается в 55% [84], анорексии – в 56-70% [43,25], ПП – в 49-57% [23, 52].

Уровень генетической корреляции, как оценка общего генетического влияния для всех расстройств пищевого поведения, очень высок и оценивается в 64% [66]. Имеется высокий уровень семейной коагрегации расстройств пищевого поведения с расстройствами аффективного спектра (депрессивное расстройство и БАР), что является проявлением их общих генетических механизмов [60].

Картированы хромосомные области для анорексии – 1p33-36, 1q41 и 11q22; для количественных поведенческих параметров анорексии - 1q31.3; для булимии – 10p14 [48], для ПП таких данных нет.

Анализ связи нарушений пищевого поведения с генетическим полиморфизмом обнаруживает вовлеченность различных биохимических систем, при этом большинство результатов противоречивы и нуждаются в репликации. Полногеномные ассоциативные исследования нарушений пищевого поведения не выявили значимых влияний на уровне генома, что характерно для всех психических заболеваний, однако имеется ряд достаточно интересных находок.

Анорексия связана с генами, контролирующими нейрогенез и обмен кальция в процессе иммунного ответа [19], связь с расстройствами аноректического спектра имеется для генов, контролирующих миелинизацию, распад и процессинг пептидов, транскрипционную регуляцию процессов развития и лизосомальные процессы [87]. Для расстройств булимического спектра получены сигналы для генов, связанных с синтезом аденозина, а для группы диагнозов нарушений пищевого поведения в целом – для генов синтеза фосфолипидов клеточной мембраны [87]. Полногеномных исследований ПП до сих пор не проводилось, а в полногеномном исследовании БАР с историей ПП выявлен существенный сигнал для генов регуляции клеточного роста и выживаемости под воздействием гормональных сигналов, белков клеточного скелета, субъединицы вольтаж-зависимых кальциевых каналов, а также вблизи генов, связанных с

дифференциацией нейронов, циркадианными ритмами и аполипопротеином В [88].

Исследования расстройств пищевого поведения с использованием генов-кандидатов также противоречивы, и изучаются разные генетические панели: нейромедиаторных систем (серотониновой (5-НТ), дофаминовой, опиоидной и каннабиноидной), BDNF (brain-derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор мозга), пептидных систем регуляции аппетита (лептина, грелина, агути-протеина, меланокортиновых рецепторов, нейропептида Y), систем энергетического баланса митохондрий, генов, имеющих отношение к ожирению в целом (fat mass and obesity-associated protein, FTO или фермент альфа-кетоглутарат-зависимая диоксигеназа), систем половых гормонов [48].

Ряд генетических вариантов связан не с диагнозами расстройств пищевого поведения, а с отдельными признаками и симптомами. Так, ген агути-протеина, гормона, увеличивающего аппетит, связан с минимальными показателями ИМТ при анорексии, а ген тирозин-киназы 2 нейротрофинового рецептора, напротив, с максимальными показателями ИМТ при булимии [90]. Ген глюкокортикоидного рецептора связан с симптомами ПП, но не с анорексией и булимией, а другой полиморфизм в этом же гене оказался связан с показателями ИМТ при ожирении вне зависимости от психопатологического варианта расстройства пищевого поведения [30].

Функциональный полиморфизм (Val66Met) гена BDNF связан как с ожирением (Val вариант), так и расстройствами пищевого поведения (Met вариант) [33], носители генотипа Met/Met имеют существенно более частые и более тяжелые приступы переедания [65].

Особое внимание традиционно уделяется генам системы серотонина. Сообщают, что аллель G-полиморфизма (-1438A/G) в промоторном регионе гена 5HT2A рецептора увеличивает риск приступообразного переедания в рамках булимии и коморбидных пограничных психических расстройств [69], а аллель A связан с анорексией [43]. Полиморфизм A218C в гене триптофангидроксилазы, фермента синтеза 5-НТ, не связан с булимией, однако женщины-носители генотипа AA подвержены более тяжелым симптомам приступообразного переедания и имеют более высокие показатели черты личности «избегание вреда», чем носители CC генотипа [64].

Имеются предположения, что трансмембранный переносчик (транспортер) 5-НТ может играть важную роль в развитии расстройств пищевого поведения и, по некоторым данным, его биодоступность снижена у пациентов с булимией и ПП [44]. Функциональный полиморфизм 5-HTTLPR в гене транспортера 5-НТ связан с влиянием депрессивной коморбидности на длительный катамнез пациентов с анорексией, но не с булимическими расстройствами [29]. Предполагается, что короткий S-аллель 5-HTTLPR связан с менее эффективной и более ригидной серотониновой нейромедиацией [13]. Женщины-носители S-аллеля чаще оказываются подвержены расстройствам пищевого поведения булимического типа в результате

серьезных стрессорных воздействий в подростковом возрасте [12], среди пациенток с ПП носительство S-аллеля и, в особенности, SS-генотипа способствует большей клинической тяжести ПП и проявлению аффективной нестабильности, в первую очередь, тревожности [13]. Согласно результатам мета-анализов, S-аллель 5-HTTLPR может являться фактором риска развития расстройств пищевого поведения в целом [27] и особенно анорексии, для которой получены наилучшие показатели значимости [57].

Причиной разнообразия и конфликтности результатов являются недостаточные объемы и клиническая гетерогенность выборок, возможные эффекты влияния пола и этнической гетерогенности, существенное влияние смешанных и разнообразных фенотипов, что является общей проблемой генетических исследований в психиатрии и актуально для расстройств пищевого поведения [67].

Нервная анорексия

Нервная анорексия впервые описана С. Lasque и W.W. Gull (1874) в качестве прототипа всех расстройств пищевого поведения. В течение длительного периода времени нервная анорексия («нервная чахотка») считалась редкой болезнью, привилегией представителей более обеспеченных слоев населения в экономически развитых странах. Однако в последние десятилетия нервная анорексия становится более распространенной формой патологии, расширяются ее социальные и этнические границы. Расстройство подвергается значительному видоизменению и по условиям возникновения и по особенностям клинических проявлений (более острое, длительное и тяжелое опасное для жизни течение). Кроме того, происходит расширение возрастных границ развития нервной анорексии: отмечается тенденция к более раннему и к более позднему, «запоздалому» началу болезни. Рассматривается точка зрения о континууме заболевания: начало в детстве, продолжение в подростковом и взрослом возрасте [56, 62, 68]. Так, у взрослых пациентов с нервной анорексией в детском или младенческом возрасте нередко наблюдались расстройства пищевого поведения, которые включали отказ от приема пищи, склонность к перееданию, рвоту, избирательный прием пищи, регургитацию с последующим повторным жеванием и без него, употребление несъедобных веществ [22]. Тщательное диссимулирование болезни, сознательное ограничение пищи и другие способы коррекции фигуры приводит к тому, что под наблюдение психиатра пациенты попадают лишь спустя несколько лет от начала похудения. При этом тяжесть вторичных соматических и эндокринных нарушений бывает настолько выраженной, что требует лечения по витальным показателям [4, 5]. Создается сложный паттерн последовательной коморбидности [36].

Тяжелые, опасные для жизни осложнения возникают в сердечно-сосудистой системе в виде нарушений сердечного ритма (синусовая брадикардия с удлинением интервала PQ на ЭКГ), фибрилляция желудочков с риском развития синдрома внезапной смерти. При кахексии костный мозг

значительно сокращает продукцию клеток крови, что приводит к опасной для жизни панцитопении. Серьезной проблемой является злокачественная анемия, вызванная недостатком витамина В₁₂. Эндокринные нарушения сопровождаются снижением уровня эстрогенов, что приводит к аменорее. Менструальный цикл может не восстанавливаться даже после адекватного лечения [24]. При нервной анорексии снижается уровень кальция, что приводит к остеопении и остеопорозу с угрозой переломов [41]. Описывалось развитие делирия и «кардиального ареста», церебральной атрофии, уменьшение в 2-2,5 раза печени, атрофия селезенки, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, желез внутренней секреции [1, 55].

Клиническая картина нервной анорексии характеризуется болезненной озабоченностью своей якобы уродливой полнотой (парциальной или тотальной), тревожно-депрессивным настроением и сенситивными идеями отношения (пациенты считают, что окружающие обращают внимание на их «уродливую» полноту, высмеивают их), переходом на малокалорийную, «жесткую» диету с использованием различных приемов, снижающих массу тела (искусственная рвота, клизмы, прием слабительных, мочегонных, стимулирующих средств, изнуряющие физические нагрузки). Формируется своеобразный синдром дисморфофобии-дисморфомании, пищевая аддикция, одержимость «в форме стыда своего тела», как на это указывал П. Жане (1911). Иные ценности жизни отодвигаются на второй план. Вся линия пищевого поведения компульсивна и недоступна сознательному (с учетом реальной ситуации) контролю. Это является патологическим поведением, так как пациенты голодают, не считаясь с обстоятельствами, с последствиями длительного недоедания. Согласно утверждению М.В. Коркиной (2001), это «карикатура обычных рекомендаций на похудание».

Нарушается визуализация восприятия информации о своем теле [70]. В таком состоянии пациенты продолжают утверждать, что они остаются толстыми или почти достигли идеала.

Нервная анорексия – психическое расстройство (признается с 30-40-х г. прошлого столетия), которое должно отвечать следующим критериям по МКБ-10:

А. Вес тела – как минимум на 15% ниже ожидаемого, индекс массы тела Кетле (соотношение веса тела в кг к квадрату роста в метрах) 17,5 или ниже (вес тела расценивают как нормальный при индексе Кетле в пределах 20-25).

Б. Снижение веса – результат действия самого пациента: избегание пищи, которая «полнит»; вызывание рвоты, прием слабительного, изнуряющие физические упражнения, употребление средств, подавляющих аппетит или диуретиков.

В. Искажение образа своего тела – страх перед ожирением принимает характер навязчивой или сверхценной идеи; больной считает для себя приемлемым лишь низкий вес.

Г. Общие эндокринные нарушения по оси гипоталамус-гипофиз-половые железы: аменорея у женщин, алибидемия и импотенция у мужчин, повышенные уровни гормона роста и кортизола, изменение периферического метаболизма тиреоидного гормона и аномалии секреции инсулина.

Критерии диагностики нервной анорексии в МКБ-10 не совсем соответствуют DSM-IV, где пункт «б» звучит по-другому: снижение массы тела должно быть вызвано присутствием интенсивного страха набора веса или ожирения; нервная анорексия разделяется на рестриктивный подтип и подтип с компульсивным перееданием и «очищающим» поведением. В МКБ-10 страх ожирения включен в пункт «в» в критерий нарушений образа тела.

В настоящее время критике подвергаются обе классификации. Особенно это касается порога массы тела, аменореи и критерия страха набрать вес [85]. Итак, вопрос о пороге массы тела до сих пор остается дискуссионным. В зависимости от телосложения верхний порог дефицита массы тела может быть или слишком низким, или слишком высоким. Поэтому предлагается смягчить весовой критерий или оставить его на усмотрение клинициста [26, 73, 76]. Однако этот путь чреват потерей объективности, т.к. тяжелый дефицит массы тела может привести к плохому прогнозу, летальности. С дефицитом массы тела, избыточными физическими упражнениями связана аменорея (отсутствие 3 и более менструаций подряд) – предиктор будущего бесплодия. Этот критерий неприемлем к девочкам, у которых еще не начались менструации, женщинам в постменопаузе или принимающим гормональные препараты. В МКБ-10 предложен мужской эквивалент женских гормональных нарушений – алибидемия и импотенция, который оценивается редко. Кроме того, следует учитывать и тот факт, что у 5-25% молодых пациенток вообще не выявляется нарушений месячного цикла, хотя в остальном они полностью соответствуют диагнозу нервной анорексии [15]. Наконец, критерий болезненного страха набрать вес (в отечественной литературе широко применяется понятие нутрентофобия) наиболее дискуссионен. Считается, что дети неспособны сформулировать соответствующие жалобы из-за недостаточно развитого абстрактного мышления [20]. Критике подвергается и разделение в DSM-IV нервной анорексии на рестриктивный подтип с компульсивным перееданием и очищающим поведением, так как оба подтипа могут быть последовательными стадиями одного процесса. Следует учитывать и тот факт, что рестриктивная симптоматика чаще встречается у детей и подростков, а приступное переедание с последующим «очищением» – у взрослых.

Нервная анорексия нередко характеризуется рецидивирующим течением, частота рецидивов – до 35%, а процент выздоровевших варьирует от 23% до 50% [4]. Даже после увеличения массы тела, произошедшего в результате лечения, пациенты могут обнаруживать перфекционизм в стремлении к похуданию [17]. У 30% больных заболевание приобретает хронический характер. Фактором хронификации является не только позднее обращение к психиатру, но и частое затруднение в установлении точного диагноза в

связи с многообразием клинических проявлений, множеством вариантов другой патологии пищевого поведения, а также сложностью выработки путей профилактики. Более того, при катанестических исследованиях нервной анорексии у значительного числа пациентов диагноз изменяется. Трансформация синдрома имеет определенную последовательность [28, 35, 63, 82].

Нервная булимия

Нервная булимия – психосоматическое расстройство, проявляющееся в повторяющихся приступах переедания (гиперфагии) в связи с пароксизмально усиливающимся, становящимся непреодолимым аппетитом (ситомания), ослаблением или отсутствием чувства насыщения (акорией). Одновременно присутствует гипертрофированная озабоченность, страх перед ожирением, постоянный контроль веса тела. Пациенты прибегают к различным мерам коррекции тяжело переживаемого влияния обильно съеденной пищи на вес. Обязательное проявление – искусственно вызываемая после чрезмерного приема пищи рвота. Таким образом, и при нервной булимии существует мотив аномального пищевого поведения аналогичный нервной анорексии – неодолимое стремление к похуданию.

Первое описание и выделение нервной булимии в качестве психического расстройства принадлежит G.M. Russel (1979) [75]. Выделение нервной булимии в качестве самостоятельного заболевания в настоящее время поддерживается многими. Выделяются следующие диагностические критерии по МКБ-10:

А. Постоянная озабоченность едой и неконтролируемая импульсивная тяга к пище; пациент периодически (не менее 2 раз в неделю на протяжении 3 месяцев) не может удержаться от импульсивного переедания, так что за короткое время (1-2 часа, по разным источникам) употребляется большое количество обычно высококалорийной, мягкой консистенции, не всегда качественной пищи (с энергетической ценностью 3500-5000 калорий за один период по различным оценкам).

Б. Больной предпринимает попытки противодействия эффекту ожирения от съедаемой пищи, прибегает к одному или нескольким из следующих приемов (разгрузка, компенсаторное поведение):

1. Вызывание у себя рвоты (вначале введением пальцев в полость рта, затем условно-рефлекторно).

2. Злоупотребление слабительными средствами.

3. Периодическое альтернативное голодание.

4. Применение (без назначения врача) лекарственных средств, в том числе, угнетающих аппетит – тиреоидных препаратов или диуретиков; если булимия возникает у больных сахарным диабетом, возможно пренебрежение инсулиновой терапией.

В. Больные испытывают болезненный страх располнеть, страх перед ожирением, воспринимают себя слишком толстыми, устанавливают для

себя (и стремятся реализовать эту установку) определенный предел веса тела, который намного ниже преморбидного веса (расцениваемого врачами как оптимальный или нормальный вес).

Наряду с типичной нервной булимией выделяют атипичную (парциальную), которая не включает полностью все указанные критерии.

В DSM-IV выделяют нервную булимию с объективными приступами переедания, булимию с перееданием и «очищающим» поведением, булимию без «очищающего» расстройства (компульсивное переедание), булимию с эпизодами переедания и компенсаторным поведением, возникающими не менее двух раз в неделю в течение 3 месяцев [38]. Под объективностью понимается необычно большое количество употребляемой пищи. Однако существует мнение о недостаточности критерия «объективности» переедания и на необходимость удаления его из дальнейших классификаций. Более того, многие исследователи не склонны относить компульсивное переедание к нервной булимии, хотя признают, что иногда компульсивное переедание и нервную булимию сложно разделить, и оба этих расстройства могут быть разными стадиями одного заболевания.

Высказывается необходимость выделения двух типов нервной булимии: реактивной и аутохтонной [10]. При реактивной переедание связано с психотравмирующей ситуацией и нередко носит навязчивый характер. Реактивную булимию следует отличать от эмоционального пищевого поведения, когда стимулом к перееданию является не чувство голода, а эмоциональный дискомфорт, который «заедается» [1]. При реактивной булимии перееданию могут предшествовать (иногда за много лет) гиперфагические реакции.

В случаях аутохтонной нервной булимии влечение к пище носит компульсивный характер с потерей контроля над количеством съеденного, а также с отсутствием борьбы мотивов («запойные едоки»).

Течение нервной булимии нередко хроническое – непрерывное или ремитирующее [53]. После 12-месячной терапии ремиссия наступает лишь у 40-50% пациентов [77]. Выздоровление наблюдалось при стаже болезни не более 4-х лет. В дальнейшем шансы на выздоровление снижаются. У 10-30% больных нервная булимия может перейти в неуточненное расстройство пищевого поведения, характеризующееся сглаженностью симптоматики [35]. Атипичная нервная булимия часто трансформируется в типичную. Динамика с переходом в нервную анорексию встречается редко [79]. В течение болезни может наблюдаться депрессия, ипохондричность и редко эйфория. На фоне расстройств настроения пациенты нередко алкоголизируются или наркотизируются [7]. Суицидальное поведение довольно часто приводит к летальному исходу. При повторяющейся рвоте может нарушаться электролитный баланс, возникают соматические, эндокринные, неврологические осложнения [42, 51]. Связанные с гипокалиемией изменения сердечно-сосудистой системы могут сопровождаться удлинением интервала QT, опасного для жизни. Со стороны ЦНС констатируется корковая атрофия

с расширением желудочков мозга, уменьшение серого и белого вещества, нарушение центрального кровотока. Желудочно-кишечные расстройства сопровождаются панкреатитами, гастритами, эзофагитами, эрозиями желудка, диафрагмальными грыжами, разрывами слизистой оболочки желудка, пищевода). В тяжелых случаях наблюдаются эпилептические припадки, периферическая нейропатия, нестабильные/скудные менструации, проблемы с фертильностью.

Нервная анорексия и нервная булимия в сравнении: общее и особенное. Коморбидность нервной анорексии и нервной булимии

Нервная анорексия и нервная булимия близки друг другу и по мотивам пищевого поведения, и по условиям возникновения. Оба состояния нередко выступают сочетано или последовательно, практически одновременно [2,4]. Коморбидность нервной анорексии и нервной булимии приводит к различным диагностическим выводам. Существует точка зрения, что это не разные заболевания, даже не разные варианты, а лишь разные стадии единого страдания [3, 5]. Булимические расстройства являются этапом нервной анорексии. Близкая позиция: сочетание нервной булимии и нервной анорексии – особый вариант, особая форма нервной анорексии, которую обозначали как злокачественный, булимический вариант, булимическая анорексия [39]. Другой взгляд: нервная булимия – «компромиссный» вариант нервной анорексии у тех, кто не способен к жестким, последовательным ограничениям в питании [82]. Наконец, считая нервную анорексию и нервную булимию разными диагнозами, признается переход у 1/3 пациентов с исходным диагнозом нервной анорексии в течение 5-10 лет в нервную булимию и у 10-15% больных с исходным заболеванием нервной булимии – в нервную анорексию. Кроме того, существует точка зрения о возможной трансформации и нервной анорексии, и нервной булимии в другое расстройство пищевого поведения, что является в обоих случаях промежуточным состоянием на пути к выздоровлению [11, 46]. Состояния, когда одновременно или последовательно наблюдаются признаки нервной анорексии и нервной булимии, ряд авторов обозначают как «смешанное» расстройство [37]. В работах отечественных исследователей при клинико-психологическом анализе наряду с пациентами, страдающими нервной анорексией, выделяется группа лиц с нервной булимией. Вместе с тем, описывается и булимический вариант нервной анорексии, когда период ограничения в еде бывает сравнительно коротким и быстро сменяется булимией [5, 7]. Для того, чтобы ближе подойти к диагностике нервной анорексии и нервной булимии, соотнести ее с психосоматической патологией, необходимо использовать критерии продолжительности, частоты и точного количества эпизодов заболевания [59, 71].

При нервной анорексии переизбыток следует рассматривать как булимическое поведение лишь тогда, когда оно сочетается с «очистительным

поведением» (рвотой после приема пищи) [7]. При этом не формируются истинные приступы переедания, типичные для нервной булимии. «Очистительное поведение» при нервной булимии бывает связано со страхом прибавки в весе, со сниженной самооценкой; при нервной анорексии с булимическими расстройствами – с нутрентофобией, выраженной ипохондрией, тревогой. Еще один признак, который в какой-то мере может быть дифференцирующим, – это сохранность при нервной булимии у больных критического отношения к своей фигуре и массе тела, оценка своего пищевого поведения как неправильного при наличии борьбы мотивов. При нервной анорексии с булимическими расстройствами критика к своему пищевому поведению неполная, формальная, отсутствует борьба мотивов, а рвота принимает компульсивный характер.

В целом, налицо сложность отношений, тесная коморбидность нервной анорексии и нервной булимии, существование смешанных, сочетанных форм, континуума патологии, наличие общих клинических радикалов.

На большую близость нервной анорексии и нервной булимии указывает стержневое психопатологическое проявление – синдром дисморфофобии, дисморфомании [9]. Это комплекс переживаний, включающий в обоих случаях идеи недовольства своей внешностью, неприятные для окружающих, идеи отношения (чаще рудиментарные), депрессивный фон настроения, стремление к коррекции мнимого или преувеличенного недостатка, а также симптом зеркала Абели-Дальма, фотографии. Кроме того, при анализируемых пищевых расстройствах часты сенестопатии, патологические сенсации, а также явления деперсонализации.

Базовые компоненты пищевого поведения, характерные для нервной анорексии и нервной булимии, могут проявляться неодинаково на разных этапах заболевания. На инициальной стадии нервной анорексии самоограничение в еде носит эпизодический характер [6]. Далее, на анорексической стадии пациенты упорно прибегают к активной коррекции «лишней полноты» – обстейновское поведение (не поддается убеждению). При нервной булимии и при булимическом варианте нервной анорексии (на следующем этапе болезни) – приступы полифагии. И при нервной анорексии, и при нервной булимии используются активные и пассивные формы пищевого поведения. В целом, пищевое поведение пациентов как нервной анорексией, так и нервной булимией не однообразно. В случаях нервной анорексии основной способ поведения – самоограничение питания на всем протяжении заболевания, а для большинства больных нервной булимией характерно вслед за непродолжительным периодом диетических ограничений переход на альтернативные методы поддержания веса. Но и это отличие не всегда четко прослеживается. При нервной анорексии не исключаются «срывы», когда пациенты не способны побороть чувство голода, переедают с последующей рвотой. При нервной анорексии пациенты в основном боятся есть вообще, при нервной булимии на первом плане – страх перед перееданием. В целом

при нервной анорексии по сравнению с нервной булимией наблюдаются более жесткие ограничения в питании. Рвота при нервной анорексии может вызываться и после приема небольшого количества пищи, в то время как при булимии – в основном вслед за гиперфагией. Так, пациенты с нервной анорексией рвоту вызывают на анорексическом этапе заболевания практически после каждого приема пищи.

В качестве важного дифференциально-диагностического признака используется положение, что у пациентов с нервной анорексией наблюдается анозогнозия, а при нервной булимии – осознание болезни двойственное отношение (одновременно и стремление избавиться от расстройства, и желание сохранить минимальную массу тела) [5].

От булимической нервной анорексии нервную булимию помогает отличить отсутствие при второй выраженной кахексии (колебания веса в пределах нескольких кг) и аменореи. У пациентов с нервной булимией периодически могут появляться менструации (чаще в виде олигоменореи). Допускается, что и вес тела при нервной булимии может быть избыточным [8].

Одним из компонентов обоих заболеваний является пониженный фон настроения. Неудачи в жизни объясняются неприглядной внешностью. По сути – это стойкий депрессогенный фактор, и депрессивный фон конгруэнтен идеям недовольства своим телом. Он тесно связан со степенью коррекции внешности, проводимой больным, со стадией заболевания. Например, он ослабевает или исчезает при анорексической стадии нервной анорексии, а в кахексическую – сменяется раздражительной слабостью, эпизодами легкой эйфории. При нарастании астении возникает безразличие. В то же время, в отличие от нервной анорексии, в отношении нервной булимии давно высказывается предположение, что это скорее всего расстройство аффективного спектра, и как подтверждение этому то, что пациенты лучше реагируют на терапию антидепрессантами [49, 58]. Эта точка зрения общепризнания не получила.

Периодически обсуждается и другое положение (особенно когда симптоматика нервной анорексии и нервной булимии выходит за рамки психопатологического стереотипа) – самостоятельные это расстройства или проявления других заболеваний, симптоматика которых в значительной степени совпадает с симптоматикой нервной анорексии и нервной булимии? Высказывается точка зрения, согласно которой аффективные расстройства могут быть не только симптомами облигатными для нервной анорексии и булимии, но и самостоятельные аффективные нарушения (в том числе эндогенные депрессии) могут быть коморбидными нервной анорексии и булимии [3]. Синдром нервной анорексии и нервной булимии может существовать в рамках шизотипического и шизоаффективных расстройств, всех форм шизофрении [4, 18]. По мере нарастания негативных проявлений заболеваний расстройства пищевого поведения постепенно редуцируются до выхолащенных форм.

Приступообразное переедание

Впервые приступообразное переедание в 1959 г. описал А.Ж. Stunkard [81]. Основываясь на клинических наблюдениях, он выдвинул критерии, на которые впоследствии опирались и другие исследователи: а) неконтролируемые процессы поглощения пищи; б) потребление большого количества еды за небольшой промежуток времени; в) связь приступа переедания с какими-либо стрессовыми событиями; г) дискомфорт и самоосуждение после произошедшего «срыва». Однако последовательное научное изучение данного феномена началось значительно позже – через 40 лет. Исторически феноменология приступообразного переедания была создана по аналогии с нервной булимией, однако имеющиеся клинические особенности дали возможность выделить приступообразное переедание в качестве отдельной патологии, имеющей специфические клинические характеристики, динамику развития, что дает возможность поиска специфических патофизиологических механизмов развития, а, следовательно, – разработку специальных терапевтических подходов.

До 1994 г. рубрика «Расстройства пищевого поведения» включала в себя три диагностические категории – нервную анорексию, нервную булимию и неспецифические расстройства пищевого поведения (eating disorders not otherwise specified, EDNOS), в DSM-IV [14] в рамках рубрики EDNOS особо выделили в качестве диагностической категории, требующей дальнейшего изучения для подтверждения клинической валидности, binge-eating disorder (BED) – приступообразное переедание. Только в DSM-V приступообразное переедание было выделено в качестве формально признанной новой диагностической категории. В МКБ-10 приступообразное переедание не рассматривается в качестве диагностической категории.

При попытке описания приступообразного переедания в качестве самостоятельной нозологической категории четко определился ряд сложностей. В DSM-IV выделяются следующие диагностические критерии:

А. Повторяющиеся приступы переедания. Каждая ситуация приступообразного переедания имеет две характеристики:

1. Процесс принятия пищи длится небольшой промежуток времени (например, два часа), объем пищи существенно выше обычно съедаемого большинством людей за сходное время при аналогичных обстоятельствах.

2. Ощущение потери контроля над процессом принятия пищи (ощущение невозможности прекратить есть или контролировать количество съеденного).

Б. Ситуация приступообразного переедания характеризуется по крайней мере тремя (или более) пунктами из приведенных ниже:

1) принятие пищи происходит с большей скоростью, чем обычно;

2) принятие пищи продолжается до появления дискомфорта от переедания;

3) принятие большого объема пищи происходит без чувства голода;

4) принятие пищи происходит в одиночестве с чувством стыда за количество съеденного;

5) после приема пищи возникает чувство отвращения к себе, стыда или подавленности.

В. Приступы переедания воспринимается пациентом отчетливо негативно.

Г. Ситуации приступообразного переедания происходят в среднем два раза в неделю на протяжении по крайней мере шести месяцев.

Д. Приступообразное переедание не вызвано регулярными чрезмерными занятиями компенсаторными видами деятельности (очищение кишечника, пост, чрезмерные физические упражнения и т.д.) и не сводится исключительно к проявлению нервной анорексии и булимии.

По каждому из этих критериев имеется альтернативное мнение специалистов, которые частично были учтены при разработке критериев в DSM-V.

Процесс принятия пищи длится небольшой промежуток времени (например, два часа). В отличие от пациентов с нервной булимией, которые могут идентифицировать эпизод переедания по последующему за ним ограничительному поведению (рвота, прием слабительного и пр.), больные с приступообразным перееданием с трудом вспоминают эти случаи [74]. Более того, люди с простым алиментарным ожирением, не страдающие приступообразным перееданием, в условиях самонаблюдения (например, при ведении пищевых дневников с использованием карманных компьютеров) также могут сообщать о приступах переедания, вызванных эмоциональным дискомфортом [45]. Помимо этого в последнее время появляется все больше доказательств того, что по крайней мере части больным с приступообразным перееданием свойственны не очерченные эпизоды, а так называемое «неструктурированное обжорство», когда потребление пищи продолжается более или менее равномерно в течение всего дня или какой-то его части (например, вечером) [64, 89].

Объем пищи существенно выше обычно съедаемого большинством людей за сходное время при аналогичных обстоятельствах. Трудности возникают уже при попытке разграничения ситуаций объективного и субъективного переедания. В отличие от пациентов с нервной булимией, пациенты с ПП склонны недооценивать количество употребляемой пищи [34], но даже если диагноз ставится не на основе самоотчетов, а согласно мнению эксперта-интервьюера, не существует единой позиции в отношении того, что считать «объективно большим» количеством; ситуация еще больше усложняется если принять во внимание пол, возраст больных, их культуральные, религиозные традиции, характер потребляемой пищи. Согласно критериям DSM-IV, диагноз ПП применим только к пациентам, в анамнезе которых имеются «объективные» ситуации психогенного переедания, определяемые количественно экспертом, что приводит к необходимости выделения четких рекомендаций, на основе которых интервьюер сможет обоснованно выносить свои суждения.

Ситуации психогенного переедания происходят в среднем два раза в неделю на протяжении, по крайней мере, шести месяцев. Имеются данные о подпороговых расстройствах пищевого поведения, когда пациенты удовлетворяют всем критериям приступообразного переедания, кроме частоты приступов психогенного переедания [32]. Именно этот критерий был уточнен в DSM-V. Уменьшена продолжительность приступов переедания до 3-х месяцев. Частота эпизодов – до 1-го в неделю. Кроме того, этот критерий предложено рассматривать как базовый для оценки тяжести заболевания. Вместе с тем, подход к оценке тяжести заболевания, базирующийся на самооценке пациентов, вызывает наибольшее количество возражений [47].

После приема пищи возникает чувство отвращения к себе, стыда или подавленности. Не существует четкого определения «ярко выраженного состояния угнетенности», касается ли это состояние только аффективного компонента (во многом зависящего от социальных влияний), например, у мужчин менее выражено стремление к стройной фигуре и неудовлетворенность своим телом [40] или имеет ряд объективных подтверждений в виде нарушения работоспособности, социальной и профессиональной адаптации. С другой стороны, есть описания пациентов с ППП, удовлетворяющих всем критериям этого расстройства, но не испытывающих негативных эмоций ни во время, ни после эпизода переедания.

Заключение

Изучение вопроса расстройств пищевого поведения постоянно сталкивается со множеством проблем как в отношении собственно нервной анорексии, нервной булимии и приступообразного переедания, так и отмеченного в статье континуума состояний, многообразия сочетаний и вытекающими трудностями диагностики, нозологической квалификации. С НПП связаны и тяжелые соматоэндокринные расстройства, приводящие к формированию новых психопатологических нарушений, включающие соматопсихические и психосоматические взаимодействия. Присутствие НПП в структуре большого количества психических расстройств усложняет проблему, затрудняет диагностическую оценку и ставит многочисленные вопросы о патофизиологических механизмах, связывающих НПП как между собой, так и с другими психическими расстройствами. Анализ диагностических противоречий отражает те проблемы, которые характерны для современной психиатрии в целом при отсутствии валидных диагностических маркеров.

Литература

1. Воскресенская Т.Г., Сафонова В.А., Платонова Н.М. Нарушение пищевого поведения и коморбидные синдромы при ожирении и методы их коррекции// Журн. неврол. психиатр. – 2000. – 12. – С. 49-52.
2. Коркина М.В. Социальные факторы и расстройства пищевого поведения. Рук. по соц. психиатр. под ред. Т.Б Дмитриевой. – М.: Медицина. – 2001. – С. 273-280.

3. Коркина М.В., Цивилько М.А., Карева М.А., Брюхин А.Е. Этапы реабилитации больных нервной анорексией// Соц. и клинич. психиатр. – 1993. – 1. – С. 84-96.
4. Коркина М.В., Цивилько М.А., Марилов В.В. Нервная анорексия. – М.: Медицина. – 1986. – 176 с.
5. Крылов В.И. Психопатология пищевого поведения: нервная анорексия и нервная булимия// Ж. психиатр. и психофармакотер. – 2007. –2. – С. 12-17.
6. Линева Т.Ю., Марилов В.В. Навязчивости в клинике нервной анорексии// Журн. неврол. психиатр. – 2009. – 109. – 8. – С. 70-72.
7. Марилов В.В., Сологуб М.Б., Линева Т.Ю. Динамика булимических расстройств при нервной анорексии и нервной булимии// Российский психиатр. журн. – 2010. – 5, дополн. выпуск. – 2. – С. 35-39.
8. Марилов В.В., Сологуб М.В. Клинические особенности и диагностические критерии нервной булимии// Журн. неврол. психиатр. – 2006. – 106. – 6. – С. 20-25.
9. Николаев Ю.С. О своеобразном бредовом синдроме физического недостатка// Тр. психиатр, клин, мед. института. – М.: 1949. – 9. – С. 150-160.
10. Циркин С.Ю., Гладышев О.А., Бабин А.Г. Нервная булимия: критерии и типология// Соц. клин, психиатр. – 2000. – 1. – С. 68-72.
11. Agras W.S., Crow S.J., Mitchell J.E. et al. A 4-year prospective study of eating disorder NOS compared with full eating disorder syndromes// Int. Eat. Disord. – 2009. – 42. – P. 565-570.
12. Akkermann K., Kaasik K., Kiive E. et al. The impact of adverse life events and the serotonin transporter gene promoter polymorphism on the development of eating disorder symptoms// J. Psychiat. Res. – 2012. – 46 (1). – P. 38-43.
13. Akkermann K., Nordquist N., Oreland L. et al. Serotonin transporter gene promoter polymorphism affects the severity of binge eating in general population// Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2010. – 34 (1). – P. 111-114.
14. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition. – Washington: American Psychiatric Publishing, Inc. – 2000.
15. Attia E., Roberto C.A. Should amenorrhea be a diagnostic criterion for anorexia nervosa?// Int. J. Eat. Disord. – 2009. – 42. – P. 581-589.
16. Balestri M., Calati R., Serretti A. et al. Genetic modulation of personality traits// International Clinical Psychopharmacology. – 2014. – 29 (1) – P. 1-15.
17. Berkman N.D., Lohr K.N., Bulik C.M. Outcomes of eating disorders: thematic review of the literature// Jnt. J. Disord. – 2007. – 40. – 4. – P. 293-309.
18. Bliss E., Brand C. Anorexia nervosa, its history, psychology and biology. – F.H.Y. Fleber. – 1960. – 326 p.
19. Boraska V., Franklin C.S., Floyd J.A. et al. A genome-wide association study of anorexia nervosa// Mol. Psychiatry. – 2014. – Oct. 19 (10) – P. 1085-1094.
20. Bravender T., Bryant-Waugh R., Herzog D. et al. Classification of eating disturbance in children and adolescents: proposed changes for the DSM - V// Eur. Eat. Disord. Rev. – 2010. – 18. – P. 79-89.

21. Brody M.L., Walsh B.T., Devlin M.J. Binge eating disorder: reliability and validity of a new diagnostic category// *J. Consult. Clin. Psychol.* – 1994. – Vol. 62 (2). – P. 381-386.
22. Bryant - Waugh R., Markham L., Kreipe R.F. et al. Feeding and eating disorders in childhood// *Int. Eat. Disord.* – 2010. – 43. – P. 98-111.
23. Bulik C., Sullivan P., Kendler K. Genetic and environmental contributions to obesity and binge eating// *Int. J. Eat Disord.* – 2003. – 33 (3) – P. 293-298.
24. Bulik C.M., Berkman N.D., Brownley K.A. et al. An in nervosa treatment: a systematic review of randomized controlled// *Int. J. Eat. Disord.* – 2007. – 40. – 4. – P. 310-320.
25. Bulik C.M., Sullivan P.F., Tozzi F. et al. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa// *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2006. – Mar; 63 (3). – P. 305-12.
26. Button E.J., Chadalavada B., Palmer R.L. Mortality and predictors of death in a cohort of patients presenting to an eating disorders service// *Int. J. Eat. Disord.* – 2010. – 43. –P. 387-392.
27. Calati R., De Ronchi D., Bellini M. et al. The 5-HTTLPR polymorphism and eating disorders: A meta-analysis// *Int. J. Eat. Disord.* – 2011. – 44 (3) – P. 191-199.
28. Castellini G., Lo S.C., Mannucci E. et al. Diagnostic crossover and outcome predictors in eating disorders according to DSM - IV and DSM - V proposed criteria: a 6 year follow-up study// *Psychosom. Med.* – 2011. – 73. – P. 270-279.
29. Castellini G., Ricca V., Lelli L. et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders outcome: A 6-year follow-up study// *Am. J. Med. Genet.* – 2012. – 159B (5) . – P. 491-500.
30. Cellini E., Castellini G., Ricca V. et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in Italian patients with eating disorders and obesity// *Psychiatric Genetics.* –2010 . – 20 (6) – P. 282-288.
31. Clarke T.K., Nymberg C., Schumann G. Genetic and environmental determinants of stress responding// *Alcohol. Res.* – 2012 . – 34 (4). – P. 484-94.
32. Crow S.J., Agras W.S., Halmi K. et al. Full syndromal versus subthreshold anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating disorder: a multicenter study// *Int. J. of Eating Disorders.* – 2002. – Vol. 32. – P. 309–318.
33. Day J., Ternouth A., Collier D.A. Eating disorders and obesity: two sides of the same coin?// *Epidemiol. Psychiatr. Soc.* – 2009. – 18 (2). – P. 96-100.
34. de Zwaan M. Binge eating disorder and obesity// *Int. J. of Obesity.* – 2001. – Vol. 25 (Suppl. 1). – P. 51-55.
35. Eddy K.T., Dorer D.J., Franco D.L. et al. Diagnostic crossover in anorexia nervosa and bulimia nervosa: implications for DSM - V// *Am. J. Psychiatry.* – 2008. – 165. –P. 245-250.
36. Eddy K.T., Dorer D.J., Franco D.L. et al. Should bulimia nervosa be subtyped by history of anorexia nervosa? A longitudinal validation.//*Int. Eat. Disord.* – 2007. – 40 (Suppl.). – P. 67-71.

37. Fairburn C.G., Cooper Z. Eating disorders. DSM-V and clinical reality// *Br. J. Psychiatry.* – 2011. – 198. – P. 8-10.
38. Fairburn C.G., Cooper Z., K. Bohn et al. The severity and status of eating disorder NOS: implications for DSM-V// *Behav. Res. Ther.* – 2007. – 15. – P. 1705-1715.
39. Garfinkel P.E., Lin E., Goering P. et al. Purging and nonpurging forms of bulimia nervosa in a community sample// *Jnt. J. Eat. Disord.* – 1995. – 20. – P. 231-238.
40. Geiřt R., Heinmaa M., Katzman D. et al. A comparison of male and female adolescents referred to an eating disorder program // *Can. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 44 (4). – P. 374-378.
41. Golden N.H. Osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa// *Adolescent. Med.* – 2003. – 14. – 1. – P. 97-108.
42. Golden N.H., Katzman D.K., Kreipe R.E. et al. Society For Adolescents Medicine. Eating disorders in adolescents position paper of the society for adolescent medicine// *J. Adolesc. Health.* – 2003. – 33. – P. 496-503.
43. Gorwood P., Kipman A., Foulon C. The human genetics of anorexia nervosa// *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – Nov. 7; 480 (1-3). – P. 163-70.
44. Gorwood P. Eating Disorders, Serotonin Transporter Polymorphisms and Potential Treatment Response// *American Journal of Pharmacogenomics.* – 2004; 4 (1). – P. 9-17.
45. Greeno C.G., Wing R.R., Shiffman S. Binge antecedents in obese women with and without binge eating disorder// *J. of Consulting and Clinical Psychology.* – 2000. – Vol. 68, №. 1. – P. 95-102.
46. Grile C.M., Pagano M.E., Skodol A.E. et al. Natural course of bulimia nervosa and of eating disorder nor otherwise specified: 5-year prospective study of remissions, relapses, and the effects of personality disorder psychopathology// *J.Clin. Psychiatry.* – 2007. – 68. – P. 738-746.
47. Grilo C. M., Ivezaj V. et al. Evaluation of the DSM-V severity indicator for binge eating disorder in a community sample// *Behaviour Research and Therapy.* – 2015. – Vol. 66. – P. 72-76.
48. Helder S.G., Collier D.A. The genetics of eating disorders// *Curr.Top. Behav. Neurosci.* – 2011. – 6. – P. 157-175.
49. Hinz L.D., Williamson D.A. Bulimia and depression: A review of the affective variant hypothesis// *Psychological Bulletin.* – 1987. – 102. – P. 150-158.
50. Ho K.S., Nichaman M.Z., Taylor W.C. et al. Binge eating disorder, retention, and dropout in an adult obesity program// *Int. J. of Eating Disorders.* – 1995. – Vol.18 (Suppl. 3). – P. 291-294.
51. Hořte R.R., Labuschagne Z., D. Le Grange. Adolescents bulimia nervosa// *Gurr. Psychiatry Rep.* – 2012. – 14. – 4. – P. 391-397.
52. Javaras K., Laird N., Reichborn-Kjennerud T. et al. Familiality and heritability of binge eating disorder: Results of a case-control family study and a twin study// *Int. J. Eat. Disord.* – 2008. – 41 (2). – P. 174-179.

53. Keski-Rahkonen A., Hoek H.W., Linna M.S. et al. Incidence and outcomes of bulimia nervosa: a nationwide population - based study// *Psychol. Med.* – 2009. – 39. – 5. – P. 823-831.
54. Klump K., Suisman J., Burt S. et al. Genetic and environmental influences on disordered eating: An adoption study// *Journal of Abnormal Psychology.* – 2009. –118 (4). – P.797-805.
55. Kohn M.R., Golden N.H., Shenker I.R. Cardiac arrest and delirium: presentations of the refeeding syndrome in severely malnourished adolescents with anorexia nervosa// *J. Adolesc. Health.* – 1998. – 22. – P. 239-243.
56. Kotler L.A., Cohen P., Davies M. et al. Longitudinal relations hips between childhood, adolescent, and adult eating disorders// *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* –2001. – 40. – P. 1434-1440.
57. Lee Y., Lin P. Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders: A meta-analytic study// *Int. J. Eat. Disord.* – 2010. – 43 (6). – P. 498-504.
58. Levy A.B., Dixon K.N., Stern S.L. How are depression and bulimia reated// *Am. J. Psychiatry.* – 1989. – 146. – P. 162-169.
59. Maj M. Psychiatric diagnosis: pros and cons of prototypes vs. operational criteria// *World Psychiatry.* – 2011. – 10. – P. 81-82.
60. Mangweth B, Hudson J, Pope H et al. Family study of the aggregation of eating disorders and mood disorders// *Psychological Medicine.* – 2003. – 33 (7). – P. 1319-1323.
61. Marcus M.D., Smith D.E., Santelli R. Characterization of eating disordered behavior in obese binge eaters// *Int. J. of Eating Disorders.* – 1992. – Vol. 12. – P. 249-255.
62. Micali N., Holliday J., Karwautz A. et al. Childhood eating and weight in eating disorders: a multi-centre: European study of affected women and their unaffected sisters// *Psychother. Psychosom.* – 2007. – 76. – P. 234-241.
63. Milos G., Spindler A., Schnyder U. et al. Instability of eating disorder diagnoses: prospective study// *Br. J. Psychiatry.* – 2005. – 187. – P. 573-578.
64. Monteleone P., Tortorella A., Martiadis V. et al. Association between A218C polymorphism of the tryptophan-hydroxylase-1 gene, harm avoidance and binge eating behavior in bulimia nervosa// *Neuroscience Letters.* – 2007. – 421 (1). – P. 42-46.
65. Monteleone P., Zanardini R., Tortorella A. et al. The 196G/A (val66met) polymorphism of the BDNF gene is significantly associated with binge eating behavior in women with bulimia nervosa or binge eating disorder// *Neuroscience Letters.* – 2006. – 406 (1-2). – P. 133-137.
66. Munn M., Stallings M., Hyun Rhee S. et al. Bivariate analysis of disordered eating characteristics in adolescence and young adulthood// *Int. J. Eat. Disord.* –2010. – 43 (8). – P. 751-761.
67. Munn-Chernoff M., Grant J., Agrawal A. et al. Are there common familial influences for major depressive disorder and an overeating-binge eating dimension in both European American and African American Female twins?// *Int. J. Eat. Disord.* – 2014. –48 (4). – P. 375-382.

68. Nicholls D.E., Viner R.M. Childhood risk factors for lifetime anorexia nervosa by age 30 years in a national birth cohort// *J. Am. Acad. Child. Adolesc Psychiatry*, – 2009. –48. – P. 295-301.
69. Nishiguchi N., Matsushita S., Suzuki K. et al. Association between 5HT2A receptor gene promoter region polymorphism and eating disorders in Japanese patients// *Biological Psychiatry*. – 2001. – 50 (2). – P. 123-128.
70. Phillips K.A. Body image and dysmorphophobia// Психические расстройства в общей медицине. – 2013. – 2. – С. 39-42.
71. Reed M., Mendonca C.J., Esparza P. et al. The WPA-WHO Global Survey of Psychiatrists Attitudes Towards Mental Disorders Classification// *World Psychiatry*. – 2011. –10. – P. 118-131.
72. Rikani A., Choudhry Z., Maqsood Choudhry A. et al. A critique of the literature on etiology of eating disorders// *ANS*. – 2013. – 20 (4).
73. Rosling A.M., Sparen P., Noring C. et al Mortality of eating disorders: a follow - up study of treatment in a specialist unit 1974-2000// *Int. J. Eat. Disord*. – 2011. – 44. – P. 304-310.
74. Rossiter E.M., Agras W.S., Telch C.F. et al. The eating patterns of non-purging bulimic subjects// *Int. J. of Eating Disorders*. – 1992. – Vol. 11. – P. 111-120.
75. Russel G.F. Bulimia nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa// *Psychological Medicine*. – 1979. – 9. – P. 429-448.
76. Salbach-Andrae H., Schneider N., Seifert K. et al. Short-term outcome of anorexia nervosa in adolescents after inpatient treatment a prospective study// *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry*. – 2009. – 18. – P. 701-704.
77. Schmidt U., Lee S., Beecham S. et al. A randomized controlled trial of family therapy and cognitive behavior therapy guided self - care for adolescents with bulimia nervosa and related disorders// *Am. J. Psychiatry*. – 2007. – 164. – P. 591-598.
78. Steiger H., Bruce K.R. Phenotypes, endophenotypes, and genotypes in bulimia spectrum eating disorders// *Can. J. Psychiatry*. – 2007. – 52 (4) . – P. 220-227.
79. Stice E., Marti C.N., Rohde P. Prevalence, incidence, impairment and course of the proposed DSM-5 eating disorder diagnoses in an 8-year prospective community study of young women// *J. Abnorm Psychol*. – 2012. – 122. – 2. – P. 445-457.
80. Striegel-Moore R.H., Dohm F.A., Kraemer H.C. et al. Eating Disorders in White and Black Women// *Am. J. of Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160. – P. 1326-1331.
81. Stunkard A.J. Eating patterns and obesity// *Psychiatric Quarterly*. – 1959. – Vol. 33. – P. 284-295.
82. Tozzi F., Thornton L.M., Klump K.L. et al. Symptom fluctuation in eating disorders: correlates of diagnostic crossover// *Am. J. Psychiatry*. – 2005. – 162. – 7. – P. 732-740.
83. Trace S., Baker J., Peñas-Lledó E. et al. The genetics of eating disorders// *Annu. Rev. Clin. Psychol*. – 2013. – 9. – P. 589-620.

84. Trace S.E., Thornton L.M., Baker J.H. et al. A behavioral-genetic investigation of bulimia nervosa and its relationship with alcohol use disorder// *Psychiatry Res.* . – 2013. – Aug 15; 208 (3). – P. 232-237.

85. Uher R., Rutter M. Классификация расстройств приема пищи: обзор доказательных данных и предложений для МКБ-11// *World Psychiatry.* – 2012. – II. . – P. 1-12.

86. Wade T.D., Bergin J.L., Tiggemann M. et al. Prevalence and long-term course of lifetime eating disorders in an adult Australian twin cohort// *Australian and New Zealand J. of Psychiatry.* – 2006. – Vol. 40 (Suppl. 2). – P. 121-128.

87. Wade T.D., Gordon S., Medland S. Genetic variants associated with disordered eating// *Int. J. Eat. Disord.* – 2013. – Sep; 46 (6). – P. 594-608.

88. Winham S., Cuellar-Barboza A., McElroy S. et al. Bipolar disorder with comorbid binge eating history: A genome-wide association study implicates APOB// *Journal of Affective Disorders.* – 2014. – 165. – P. 151-158.

89. Yanovski S.Z., Sebring N.G. Recorded food intake of obese women with binge eating disorder before and after weight loss// *Int. J. of Eating Disorders.* – 1994. – Vol. 15(2). – S. 135-150.

90. Yilmaz Z., Kaplan A.S., Tiwari A.K. et al. The role of leptin, melanocortin, and neurotrophin system genes on body weight in anorexia nervosa and bulimia nervosa// *J. Psychiatr. Res.* – 2014. – Aug; 55. – P. 77-86.

Возможности доказательной психотерапии в нейроэндокринологии на примере терапии пациентов с расстройством пищевого поведения

Каширина В.Ю.

Введение

Современная клиническая практика лечения расстройств пищевого поведения (РПП) имеет все еще много вопросов, но на сегодняшний момент очевидно то, что лечение должно основываться на совместных действиях как врачей, так и психологов, включать в себя как фармакотерапию, так и психотерапию. Также необходимо путем исследований на стыке психиатрии, психотерапии, нейробиологии и нейроэндокринологии искать все более и более эффективные терапевтические инструменты и их комбинации. Все это ставит практикующего специалиста перед необходимостью осмысления интегративной работы и взаимодействия со специалистами смежного профиля, к постоянному повышению собственной осведомленности не только в собственном направлении, но и в сопутствующих областях. Для медицинского психолога, работающего с расстройством пищевого поведения, понимание того, какие нейроэндокринологические процессы происходят в организме пациента, а также как они меняются на фоне психотерапии, позволяет сделать психотерапевтические воздействия более осознанными, а техники подобрать более точно [1]. Кроме этого, понимание различных аспектов нейроэндокринологических взаимодействий позволяет практикующему специалисту более глубоко понимать процессы, а значит суметь объяснить пациенту на доступном для него языке не только, что с ним происходит во время психотерапии и как это меняет его телесные процессы, но и тем самым мотивировать на прохождение курса психотерапии и на сотрудничество с врачами, обеспечивая комплаентность пациента, что крайне важно в работе с пациентами, страдающими расстройством пищевого поведения, которые редко сотрудничают с терапевтами длительно и стабильно [2]. И, наконец, это позволит практикующему медицинскому психологу понимать границы собственной компетентности и видеть точки соприкосновения с врачами – неврологами, эндокринологами и психиатрами.

Нейроэндокринология и психотерапия РПП

Как показывают современные исследования, регуляция работы пищеварительной системы крайне тесно взаимосвязана с формированием целенаправленного пищевого поведения. В основе его как комплекса

поведенческих реакций лежит жизненно важный нейрогормональный феномен – голод.

Голод – это сложный комплексный феномен, представляющий собой мотивированное поведение, которое направлено на ликвидацию в первую очередь телесного дискомфорта в организме [9, 10].

Латеральные участки гипоталамуса – интегративного центра соматических, вегетативных и гормональных функций – представляют собой так называемый центр голода. Исследования показали, что при стимуляции этих зон появляется чувство голода, а при их торможении или разрушении оно исчезает, и человек отказывается от пищи. Не менее важны в пищевом поведении медиальный участок гипоталамуса и стенки третьего желудочка – при стимуляции этих зон появляется чувство насыщения. Повреждение или торможение этих участков вызывает непреодолимое желание потреблять пищу, при этом человеку не удается достигнуть насыщения. Гипоталамические структуры не только играют роль в мотивационном поведении, определяя отказ человека от пищи или стремление потреблять пищу, но и включают в себя участки, непосредственно влияющие на работу желудочно-кишечного тракта. Пищевой центр гипоталамуса тесно взаимосвязан с лимбической системой и ретикулярными структурами головного мозга, которые регулируют взаимосвязь гипоталамуса с полушариями головного мозга. Все эти структуры участвуют в формировании пищевого поведения, а также в расстройстве пищевого поведения пациентов.

Говоря про пищевые центры и значение их изучения для помощи пациентам с РПП, нельзя не сказать о том, как сильно продвинулись ученые и практики благодаря современным технологиям. Именно появление методов нейровизуализации позволили изучить не только структуры головного мозга, но и отдельные его функции. Например, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография являются основными методами, позволяющими более точно и наглядно, нежели это было ранее, изучать нейроэндокринные процессы головного мозга. Функциональная нейровизуализация – при своевременном ее проведении – позволяет не только выявить и изучить различные метаболические расстройства даже на ранней их стадии, но и проследить изменения на фоне прогрессирования нейроэндокринного расстройства, а главное – в работе с пациентами, требующими психотерапевтической помощи, в частности, в работе с пациентами с РПП на фоне того или иного терапевтического вмешательства [7]. Поэтому возникновение методов нейровизуализации привело не только к усовершенствованию медикаментозных подходов к лечению РПП, но и к развитию психологических подходов и техник с научно доказанной эффективностью, так как увеличился арсенал исследовательского инструментария. Кроме того, развитие методов нейровизуализации привело к появлению нейрокомпьютерных интерфейсов и систем, помогающих в психотерапевтической работе, яркий пример тому – программы, основанные на методе биологической обратной связи. Все это очень активно используется в развитии

психотерапии в целом, а в частности в помощи пациентам с РПП. Также исследования МРТ целесообразно применять в фармакологии [15], чтобы точнее определять влияние препаратов на лечение ожирения, сопутствующего РПП, и отслеживать индивидуальные различия реагирования на лечебные мероприятия.

Функциональная молекулярная и генетическая нейровизуализация позволили обнаружить факторы уязвимости нервной системы человека, имеющие определенную связь с ожирением и расстройствами пищевого поведения. Например, описаны случаи, когда у пациентов с РПП, имеющих повышенный индекс массы тела, были обнаружены дофаминергические изменения параллельно с усиленной активацией областей вознаграждения мозга в ответ на положительно стимулирующие пищевые сигналы, а также в префронтальной коре и полосатом желудке было обнаружено выраженное снижение уровня базального метаболизма. Повышенная чувствительность области вознаграждения головного мозга может провоцировать увеличение чувства голода, субъективного желания пищи, что коррелирует с увеличением веса. Такие выводы открывают путь к профилактическим исследованиям в работе с группой риска с использованием функциональной и молекулярной нейровизуализации для проведения ранней диагностики, а также для исследования различных нейроповеденческих аспектов выбора продуктов питания и процессов мотивации. Это может быть не только профилактическим мероприятием, но и начальным этапом психотерапии, так как позволяет помочь наиболее эффективно спланировать психотерапевтический курс для каждого конкретного пациента с РПП [15].

Специфика работы нейрогуморальных связей головного мозга пациентов с РПП, в частности, имеющих повышенный индекс массы тела, должна учитываться в планировании оказываемой им помощи, чтобы система лечебных мероприятий была выстроена эффективно и физиологически обоснованно. Например, обнаруженный в исследованиях факт крайне тесной взаимосвязи регуляции пищеварения с формированием целенаправленного пищевого поведения указывает на необходимость помимо фармакотерапии работать как с поведенческими реакциями, так и с системой убеждений, влияющей на эти реакции. А так как комплекс поведенческих реакций пациентов с РПП определяется нарушениями нейрогормональной феноменологии переживания голода, за которым стоит базовая физиологическая потребность человека, становится понятно, что помимо фармакотерапии нужна психотерапевтическая помощь пациентам, обязательно учитывающая этот феномен и нейрогуморальные особенности пациентов. Работа с ними оказывается сложной, длительной, эмоционально достаточно сложной для пациентов, так как изменения касаются достаточно сильных эмоциональных, когнитивных и поведенческих связей. Цена ошибки велика, поэтому требуются психотерапевтические подходы, эффективность которых доказана в исследованиях и которые системно оценивают на расстрой-

ство, учитывая нейроэндокринные, когнитивные, поведенческие и эмоциональные его аспекты.

Когнитивно-поведенческая терапия расстройств пищевого поведения

Первыми и наиболее близкими к вышеописанным задачам стали когнитивно-поведенческие направления психотерапевтической работы. С точки зрения когнитивно-поведенческой парадигмы, наиболее эффективно сделать фокусом психотерапевтической работы мысли, чувства и физическое состояние пациента, связанные с его ограничительным или булимическим поведением, а также другими проявлениями РПП. Чтобы не поддерживать стигматизацию, ухудшающую состояние пациентов, было предложено отстраниться от диагнозов и сосредоточиться на когнитивных конструктах, на которых базируется поведение пациентов, страдающих РПП, причем эти когнитивные конструкты могут быть как связанными непосредственно с пищевым поведением, так и просто быть малоадаптивными для пациента [4]. Например, многие нездоровые убеждения пациента, связанные с пищевым поведением, позволяют ему ощущать себя особенным, способным на сверхконтроль над собой и своим телом, а значит погружают пациента в иллюзию особенной защищенности [11]. Пациенты с РПП не только обладают высокой тревожностью и низкой стрессоустойчивостью, но и плохо осознают свои автоматические мысли, свои эмоции и то, как они реализуют свои привычные дисфункциональные реакции, мешающие их адаптации в жизни и часто являющиеся не адекватными их потребностям, целям, задачам и контексту. Эти мысли и реакции не всегда напрямую связаны с пищевым поведением, но их анализ с помощью различных техник, например, дневников питания, позволяет в целом повысить осознанность пациента, а также вместо стремительной реализации привычного поведения, несмотря на дискомфорт, побуждающий к немедленным действиям, выждать паузу, как минимум необходимую для осознания и поиска новых поведенческих ходов. Это напрямую помогает расширить репертуар поведения, а косвенно – повысить стрессоустойчивость, устойчивость к неприятным эмоциям и дискомфорту. Также полезна работа с убеждениями, касающимися телесного дискомфорта. Часто пациенты с РПП не считают телесный дискомфорт или дискомфорт в результате реализации болезненных убеждений выносимыми естественным, настроены как можно скорее его снять, в том числе с помощью ритуалов питания, его ограничениями или посредством очистительного поведения.

Изменение когнитивной системы, связанной с пищевым поведением, приводит к цепочке изменений самого пищевого поведения и как следствие – к изменениям в работе нейрогуморальных связей головного мозга в сторону, более адекватную естественному и здоровому функционированию человека.

На сегодняшний день изучаются все новые направления когнитивно-поведенческой терапии пищевого поведения, например, метакогнитивная терапия [6].

Схема-терапия

Несмотря на доказанную эффективность когнитивно-поведенческой терапии, была обнаружена группа пациентов, с которыми не удавалось достичь удовлетворительного эффекта. Эта группа пациентов как правило имела критерии, достаточные для постановки диагноза «пограничное расстройство личности», или черты пограничного или другого расстройства личности.

Развитие психотерапевтических подходов в доказательном ключе позволило создать подход, дающий возможность работать с этой группой пациентов – схема-терапию, а в дальнейшем эффективность данного подхода также была подтверждена в исследованиях. Основными понятиями, лежащими в основе схема-терапевтического подхода, являются следующие: «базовые эмоциональные потребности», «ранние дизадаптивные схемы», «копинг-стратегии» и «режимы».

Учитывая то, что около 69% с РПП имеют коморбидность с расстройством личности, что существенно затрудняет помощь этой группе пациентов [5], было крайне необходимо разработать узкое направление схема-терапии, специфичное именно для РПП. Такая модель разрабатывалась около 10 лет и в конечном итоге приобрела узкую направленность и зарекомендовала себя как схема-терапия РПП [17].

Как показывает ряд исследований, схема-терапия РПП особенно эффективна в сложных и хронических случаях потому, что психотерапевтическая работа в рамках данного метода касается глубинных схем и убеждений, лежащих в основе расстройства [14, 12].

Также исследования показывают, что у пациентов с РПП не только значительно выше выраженность дисфункциональных режимов, чем это свойственно людям в среднем [16], но и в поведенческом репертуаре, формирующем и поддерживающем нарушенное пищевое поведение, выступают все три типа неадаптивных копинг-стратегий: избегание, капитуляция и гиперкомпенсация [18].

Создатели схема-терапии РПП разработали собственный опросник, который в сравнении с классическим опросником по схема-терапии [19] включает в себя 74 новых вопроса, которые сформулированы при участии пациентов и психиатров, работающих с РПП, а также в концепцию добавлено два новых копинговых режима – РПП-Гиперконтролер и Беспомощный Капитулянт, которые специфичны для пациентов с РПП. Сьюзан Симпсон и ее коллеги провели исследования корреляции симптомов РПП и некоторых режимов схема-терапии. Исследования показали, что негативные убеждения, проявляющиеся как послания критикующих режимов, негативно влияли на эмоциональное состояние пациентов, приводя к реализации неадаптивных копингов, свойственных РПП [13].

Сочитание схема-терапии с системной семейной терапией

Также было установлено, что семейные взаимоотношения и тот социальный контекст, в котором находится пациент, во многом определяют как формирование расстройства пищевого поведения и сценарий, по которому оно развивается, так и прогнозы на выздоровление [8]. Семейные отношения у пациенток с расстройствами пищевого поведения имеют более высокий уровень тревожности, напряженности и неудовлетворенности, чем у девушек, не имеющих расстройств пищевого поведения. Поэтому сочетание фармакотерапии и индивидуальной психотерапии с системной психотерапией, а также психообразование родственников пациента, приводят к повышению эффективности терапевтических мероприятий и более благоприятному прогнозу лечения. Особенно существенно системная семейная терапия повышает эффективность в случаях РПП в юном возрасте [3]. В нашей практике в случае 5 пациенток в возрасте от 18 до 27 лет и сочетанием расстройства личности с расстройствами пищевого поведения по типу компульсивного переедания и булимии именно подключение системной семейной терапии позволило достичь необходимых условий для реализации индивидуальной психотерапевтической работы с пациентками. В случае данных пациенток многолетняя психотерапия не давала стойких результатов, так как им было свойственно снимать телесный дискомфорт не только реализацией нездоровых пищевых ритуалов, но и через определенные ритуалы во взаимодействии с матерями (реже – другими членами семьи и бабушками) при молчаливом согласии других членов семьи. Например, подсчет калорийности съеденной пищи, жалобы на свою внешность и угрозы причинить себе вред («Я отвратительна и хочу себя убить») были темами для общения с матерями, через которые снимался эмоциональный дискомфорт. Подобное общение вместе с циклами переедания и очистительного поведения было частью общей картины РПП и мешало приступить к психотерапевтической работе, так как пациентка вместо анализа своих установок, режимов и ранних дезадаптивных схем предпочитала снять напряжение через общение с матерью. Мамы пациенток отличались повышенной тревожностью, также не удерживали напряжение и вступали в это дисфункциональное ритуальное общение.

В случае этих 5 пациенток потребовалось от 5 до 7 сеансов семейной психотерапии, чтобы увеличить дистанцию между пациенткой и родственниками, вследствие чего тревога в семье повышалась, но отдельное внимание терапевт уделял тому, чтобы научить членов семьи навыкам адаптивного совладания с тревогой, в результате чего семья получала новый опыт общения, не поддерживающего симптом и иллюзии пациенток, что «они не выдержат» дискомфорт, тревогу. После такой системной работы возникала возможность сформировать терапевтические отношения с пациентками, когда они не снимали дискомфорт в общении с матерью, а «доносили» его до терапевтических сессий или пробовали реализовывать новые более адаптивные стратегии для совладания с ним. Следует подчеркнуть, что та-

кая работа реализовывалась двумя психологами, один из которых поддерживал в сепарационной тревоге дочь, а второй – мать, работая на совместных сессиях в ко-терапии. Семейная психотерапия наиболее интенсивно разворачивалась в начале психотерапевтического курса, а после 3 месяцев – в поддерживающем формате семейные сессии проводились раз в месяц.

Выводы

Как мы видим, сложность феноменологии расстройств пищевого поведения приводит к тому, что помощь данным пациентам имеет много различных мишеней: нейрогуморальную, когнитивно-поведенческую, системные семейные факторы, иногда вызывая необходимость работать с глубокими личностными особенностями пациента. Это требует комплексного подхода в сочетании фармакотерапии с психотерапевтическими мероприятиями – индивидуальными и системными семейными – с обязательным условием научно доказанной эффективности этих подходов и учетом нейроэндокринологической и физиологической феноменологии расстройств. В последнее время хорошо себя зарекомендовал комплекс терапевтических мероприятий, сочетающий индивидуальную терапию в схема-терапевтическом подходе, системную семейную терапию, а также фармакотерапию.

Литература

1. Барыльник Ю.Б., Филиппова Н.В., Антонова А.А. Диагностика и терапия расстройств пищевого поведения: мультидисциплинарный подход // Социальная и клиническая психиатрия // Медпрактика_М, Саратов, 2018. Т.28, №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-terapiya-rasstroystv-pischevogo-povedeniya-multidistsiplinarnyy-podhod/viewer> (дата обращения 09.12.2019)
2. Захарова Л.И. Нервная анорексия: распространенность, критерии диагностики, и психосоматические соотношения (обзор) // Научные результаты биомедицинских исследований, 2019. Т.5, №1. С. 108 – 121. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nervnaya-anoreksiya-rasprostranennost-kriterii-diagnostiki-i-psihsomaticheskie-sootnosheniya-obzor/viewer> (дата обращения 09.12.2019)
3. Кононенко В. С., Степанова Л. Г. Особенности семейных взаимоотношений у пациенток с расстройствами пищевого поведения // Молодой ученый. – 2019. – №5. – С. 292-296. URL <https://moluch.ru/archive/243/56225/> (последнее обращение 12.10.2019)
4. Уоллер Г., Кордери Х., Корсторфайн Э., Хинриксен Х., Лоусон Р., Мантфорд В, Рассел К. Когнитивно-поведенческая терапия расстройств пищевого поведения. Полное руководство по лечению. URL: <https://cyberpedia.su/8x80f2.html> (последнее обращение 10.12.2019)
5. Blinder. B. J., Cumella. E. J., and Sanathara. V. A. Psychiatric comorbidities of female inpatients with eating disorders. Psychosom. Med. 68 (3), 454–462,

2006. URL: <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000221254.77675.f5> (последнее обращение 10.12.2019)

6. Cooper M., Todd G., Wells A. *Treating Bulimia Nervosa and Binge Eating: An Integrated Metacognitive and Cognitive Therapy Manual*, Routledge, 2008, £22.99 pb, 264 pp.

7. Filler, A. G. The history, development, and impact of computed imaging in neurological diagnosis and neurosurgery: CT, MRI, DTI. Available from *Nature Precedings//Neurosurgical Focus* (in press). — July 2009. V.7, №1

8. Harrop, E. N. The comorbidity of substance use disorders and eating disorders in women: prevalence, etiology and treatment. / E. N. Harrop, G. A. Marlatt // *Addict Behavior*, 2010. № 3., P. 5–10

9. Kettail V.M., Arki A.R. *Patofiziologiya endokrinnoi sistemy M.*: Binom. 2009. S. 32—40.

10. Mehlmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., Kronenberg H.M. Eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 12 ed. 2011. P. 8.

11. Riva G. Out of my real body: cognitive neuroscience meets eating disorders//*Frontiers Hum Neurosci*. 2014. Vol. 8. P. 236

12. Simpson, S. G., Morrow, E., van Vreeswijk, M., and Reid, C. (2010). Group schema therapy for eating disorders: a pilot study. *Frontiers in Psychology*. V.1, 182. , 2010 URL: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2010.00182> (последнее обращение 10.12.2019)

13. Simpson SG, Pietrabissa G, Rossi A, Seychell T, Manzoni GM, Munro C, Nesci JB and Castelnovo G. Factorial Structure and Preliminary Validation of the Schema Mode Inventory for Eating Disorders (SMI-ED). *Frontiers in Psychology*. V. 9, 600, 2018 URL: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00600> (последнее обращение 10.12.2019)

14. Simpson, S. G., Slowey, L. Video therapy for atypical eating disorder and obesity: a case study. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 7, 38–43, 2011 URL: <https://benthamopen.com/ABSTRACT/CPMH-7-38> (последнее обращение 10.12.2019)

15. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, Ferrari M, Quaresima V, Stoeckel LE, Alonso-Alonso M, Audette M, Malbert CH, Stice E. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *Neuroimage Clin*. 2015 Mar 24;8:1-31 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4473270> (Последнее обращение 09.12.2019)

16. Voderholzer, U., Schwartz, C., Thiel, N., Kuelz, A. K., Hartmann, A., Scheidt, C. E., et al. A comparison of schemas, schema modes and childhood traumas in obsessive-compulsive disorder, chronic pain disorder and eating disorders. *Psychopathology* 47 (1), 24–31, 2014. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23689753> (последнее обращение 10.12.2019)

17. Waller, G., Kennerley, H., and Ohanian, V. Schema-focused cognitive-behavioral therapy for eating disorders, in *Cognitive Schemas and Core Beliefs in Psychological Problems: A Scientist-Practitioner Guide*, eds P. Riso, P. L. du

Toit, D. J. Stein, and J. E. Young (Washington, DC: American Psychological Association), 139–175, 2007.

18. Waller. G., Kennerley. H. Cognitive-behavioral treatments, in Handbook of Eating Disorders, 2nd Edn., eds J. Treasure, U. Schmidt, and E. Furth (Chichester: Wiley), 233–251, 2003.

19. Young J.E., Klosko J.S., Weishaar M.E. Schema Therapy - New York: Guilford, 2003 URL: https://books.google.ru/books?hl=ru&lr=&id=-9ITTx dyZoMC&oi=fnd&pg=PA317&ots=F0P0jKF1Hw&sig=0AUBrXfaM2E_DKJ3yMvPQ8f9L3k&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

Типология нарушений пищевого поведения у психически больных в процессе терапии антипсихотиками второго поколения

*Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В.,
Иванова Г.П., Царенко М.А., Поляковская Т.П.*

Потребность в пище у животных и человека биологически запрограммирована и направлена на поддержание гомеостаза и жизнеобеспечение организма. Кроме этого, прием пищи имеет эмоциональное и социальное значение. Сюда относятся этнические и культуральные особенности, семейные кулинарные традиции и пищевые привычки, особенности воспитания и пр.

Пищевое поведение (ПП) – это целостное отношение к пище и ее приему, стереотип питания, установки и формы поведения, связанные с процессом приема пищи. Они индивидуальны для каждого человека в обычных условиях и ситуации стресса. Таким образом, пищевое поведение направлено на удовлетворение не только биологических, но и психосоциальных потребностей человека. Различают гармоничное или адекватное и отклоняющееся или девиантное пищевое поведение. К настоящему времени существует несколько классификаций нарушений пищевого поведения [1, 2, 3, 4]. Согласно одной из них, принято выделять три типа нарушений пищевого поведения (НПП): экстернальное, эмоциогенное и ограниченное [2].

Экстернальный тип нарушения пищевого поведения (ЭксТНПП) связан с повышенной чувствительностью человека к внешним стимулам потребления пищи. Прием пищи в этом случае слабо связан с внутренними физиологическими процессами (уровнями глюкозы, холестерина, лептина, других биохимических показателей в крови, моторикой желудка и др.), а зависит от внешних факторов, к которым относятся реклама продуктов питания, витрины пищевых продуктов, хорошо накрытый стол, вид человека, принимающего пищу и пр. Человек ест «за компанию» или, следуя принципу «увидел что-то вкусное и съел».

Эмоциогенный тип нарушения пищевого поведения (ЭмцТНПП) отмечается у 60% больных с ожирением. ЭмцТНПП более характерен для лиц женского пола с повышенной массой тела. Стимулом для приема пищи у них является душевный дискомфорт, переживания обиды, тревоги, беспокойства, разочарования, чувства тоски и одиночества. Этой категории лиц пища приносит не только насыщение, но и служит способом релаксации, снижения тревоги, психического напряжения, повышения настроения. ЭмцТНПП представлен двумя подвидами: компульсивным в виде повторяющихся приступов переедания и так называемым «синдромом ночной еды»,

который включает резкое нарастание аппетита к вечеру, чувство голода, вечернюю и ночную булимию.

Ограничительный тип нарушения пищевого поведения (ОгрТНПП) – это преднамеренные усилия, направленные на достижение или поддержание желаемого веса путем сокращения калорийности и объема потребляемой пищи. За последние десятилетия гипокалорийные диеты стали популярными, особенно среди молодых женщин, и это можно считать одним из факторов, способствующих перееданию. Соблюдение диеты – это преднамеренное замещение питания, регулируемого чувством голода, питанием распланированным. Люди игнорируют внутренние сигналы голода и придерживаются низкокалорийной диеты и жесткого режима питания с целью потери веса. На смену рациональному систематическому недоеданию при этом приходят периоды выраженного переедания. ОгрТНПП часто приводит человека к состоянию хронического стресса. Формируется так называемая «диетическая депрессия», при которой выраженный и длительный эмоциональный дискомфорт вынуждает человека отказаться от соблюдения диеты, способствуя рецидиву переедания и ожирению [1].

Изменения аппетита и массы тела у психически больных в процессе антипсихотической терапии являются распространенными побочными нейроэндокринными эффектами. Избыточная масса тела – самое частое проявление побочного действия антипсихотиков. По данным различных авторов, около 80% пациентов имеют прибавку массы тела, которая у 40% лиц достигает степени ожирения [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Разнообразные варианты нарушений аппетита и пищевого поведения являются неотъемлемыми спутниками нейролептического ожирения [12, 13, 14]. Проведенные исследования указывают на наличие синдрома ночного приема пищи у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством. Одни из авторов сопоставляют данное нарушение пищевого поведения с наличием бессонницы и депрессии [15, 16], другие – с проведением антипсихотической терапии, в частности, кветиапином [17]. Гендерное исследование пациентов, страдающих ожирением и алекситимией, показало преобладание эмоциогенного нарушения пищевого поведения в группе мужчин, которое положительно коррелировало со степенью тяжести алекситимии [18]. Другой вид НПП – беспорядочное питание, был исследован Fawzi M.H. и Fawzi M.M. [19]. Было показано, что у пациентов, не принимающих антипсихотики, НПП положительно коррелировало с активностью психотической симптоматики. В исследовании Мазо Г.Э. с соавт. (2013), посвященном изучению влияния НПП на фармакогенную прибавку массы тела (ФП) у больных с депрессией, получающих терапию антидепрессантами и оланзапином, были получены результаты, свидетельствующие о том, что у больных без ФП до лечения достоверно преобладали ОгрТНПП и пищевое поведение без нарушений, тогда как у больных с ФП статистически чаще встречался ЭмцТНПП. После краткосрочного периода фармакотерапии выявлено значимое различие только у больных без пищевых нарушений, число которых

было статистически достоверно выше среди пациентов без ФП. В процессе лечения количество обследованных с нарушениями пищевого поведения, связанными с эпизодами переедания (экстернального), статистически значимо растет ($\varphi^* - 2,58$; $p < 0,01$) у пациентов с ФП, что можно расценивать как увеличение риска развития ФП у больных с пищевым поведением, связанным с эпизодами чрезмерного употребления пищи.

Литературные данные свидетельствуют о том, что полиморфные эндокринные дисфункции, включающие нарушение аппетита, увеличение массы тела, повышение уровня глюкозы и холестерина в крови отмечались у психически больных еще до начала широкого применения антипсихотических препаратов. По мнению ряда исследователей, они были связаны с нарушением центральных регуляторных механизмов диэнцефальной области, то есть с факторами «почвы» или влиянием самого психического заболевания [21, 22, 23, 24, 25]. С началом использования в клинической практике антипсихотиков первого поколения (АПП), таких как хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, повышение аппетита и массы тела стало типичным явлением [26]. В исследованиях тех лет можно обнаружить лишь единичные публикации, касающиеся нарушения толерантности к глюкозе с развитием вторичной гиперинсулинемии и гиперфагии [27]. Внедрение в практику антипсихотиков второго поколения (АВП) способствовало резкому увеличению частоты и разнообразия нейроэндокринных, в том числе, метаболических расстройств у больных с психическими заболеваниями. Нарушения аппетита, рациона питания и повышение массы тела приобрели у данных пациентов массовый характер и стали одной из актуальных проблем современной психиатрии [6, 9, 28, 29, 30]. Проводя широкомасштабные сравнительные исследования по влиянию новой генерации антипсихотиков на метаболизм, Vartišta T. et al. (1999), Henderson D.S et. al. (2000), Patel J.K. et. al. (2009) выявляли нарушения аппетита, рациона питания, избыточную массу тела, ожирение, гипергликемию, дислипидемию и другие метаболические расстройства у подавляющего большинства пациентов (от 40 до 80%), которые формировались при длительной терапии АВП и имели фармакогенную зависимость от конкретного антипсихотика. Последние 15-20 лет учеными активно изучаются различные биохимические аспекты нейролептических метаболических расстройств при заболеваниях шизофренического спектра. Накапливаются новые сведения о патогенетических механизмах формирования нарушений аппетита и массы тела в процессе проведения антипсихотической терапии. Как показано в современных исследованиях, негативное влияние на пищевое поведение и массу тела прием АВП может оказывать через стимуляцию активности ряда факторов и систем, таких как ГАМК-ергическая, дофамин- и серотонинергическая, ФНО-L, инсулин, лептин, нейропептид-Y и др. [33, 34]. Доминирующее значение в этом случае может иметь блокада рецепторов мозговых нейромедиаторов: дофамина, серотонина, адреналина, гистамина [5, 10, 28, 35, 36, 37]. В одном из исследований Volkow N.D., Wang G.J., Maynard

Л. и соавт. (2003) наряду с тестом DEBQ и позитронно-эмиссионной томографией оценивалась степень захвата раклоприда для оценки как базального состояния D₂-рецепторов, так и изменений внеклеточного дофамина в ответ на пищевую стимуляцию. Была выявлена корреляция между уровнем дофамина в дорсальном полосатом теле и такими компонентами регуляции пищевого поведения, как ограничительность и эмоциогенность. Ряд авторов полагает, что психическое заболевание само по себе способствует нарушению аппетита, режима питания и нездоровому пищевому рациону, приводя к увеличению массы тела и ожирению [7, 38]. Исследования, касающиеся систематизации и детального анализа проблем пищевого поведения у психически больных, весьма малочисленны. Учитывая важность и практическую ценность научных работ прикладного характера по изучению фактора питания у психически больных, нам представляется весьма актуальным комплексное исследование пищевого поведения больных шизофренией в процессе лечения АВП.

Цель настоящего исследования: установление частоты встречаемости и анализ типологических особенностей пищевого поведения у больных шизофренией при терапии АВП.

Материалы и методы исследования. Выборку составили 56 пациентов с диагнозом по МКБ-10: шизофрения (F-20) – 40 чел. и шизоаффективное расстройство (F-25) – 16 чел. в возрасте от 20 до 45 лет, средний возраст – 28±4,5 лет, из них 48 женщин и 8 мужчин. Пациенты находились на стационарном лечении в клиниках ФГБУ «МНИИП» Минздрава России. 24 больных принимали рисперидон по 3-4 мг в сутки, 18 пациентов – кветиапин 300-400 мг/сутки, 14 лиц – оланзапин в дозе 15-20 мг/сутки в течение шести и более месяцев. Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст от 18 до 50 лет, отсутствие органических заболеваний ЦНС, эндокринной патологии и тяжелых соматических заболеваний, монотерапия антипсихотическим препаратом не менее 6 месяцев, информированное согласие пациента. Эти условия выполнялись с целью исключения влияния прочих факторов на характер пищевого поведения больных.

Исследование включало клиничко-анамнестический, эндокринологический методы и тестирование стереотипа ПП с помощью голландского опросника пищевого поведения DEBQ (The Dutch Eating Behavior Questionnaire). Сбор субъективного и объективного анамнеза проводился в процессе консультативной работы с больными и их родственниками. Полученные данные отражали колебания величины аппетита в течение дня, наличие, или отсутствие чувства голода и насыщения, объем и состав пищи, суточный ритм и характер питания пациента, а также пищевые привычки, кулинарные традиции в семье и мнение об образе питания пациента со стороны его близких.

Эндокринологический метод включал объективный осмотр, исследование антропометрических параметров: рост, масса тела, объем талии, индекс массы тела (ИМТ). Иммуноферментный анализ уровня гормонов,

электроэнцефалограмма, ЯМРТ позволили исключить эндокринную патологию и органические заболевания головного мозга, которые могли бы вносить искажения в результаты нашей работы.

Тестирование больных проводилось с помощью специального опросника пищевого поведения DEBQ (The Dutch Eating Behavior Questionnaire), который был разработан в 1986 г. голландскими психологами на базе факультетов питания и социальной психологии Сельскохозяйственного университета (Нидерланды) для выявления и оценки трех типов нарушения ПП: экстернального, ограничительного и эмоциогенного. Опросник состоит из трех разделов, соответствующих определенному типу ПП, в которые входят 33 вопроса. Каждый вопрос имеет пять вариантов ответа, которые оцениваются по пятибалльной шкале. Полученные баллы сравниваются с нормальным уровнем, установленным для каждого типа ПП, выявляется отсутствие либо наличие нарушения ПП и степень его выраженности. Нормальный уровень ПП в числовом выражении соответствует для ограничительного – 2,4, для экстернального – 2,7, для эмоциогенного – 1,8.

Результаты исследования эндокринного статуса. У всех обследованных пациентов были выявлены избыточная масса тела или ожирение: избыточная масса тела 1 степени у 18 пациентов (ИМТ до 30 кг/м²) и ожирение 2-3 ст. – у 38 больных (ИМТ более 30кг/м²). У 22 из 56 больных отмечался абдоминальный тип ожирения (величина объема талии [ОТ] более 90 см).

В процессе работы с пациентами была составлена общая картина стереотипа питания у психически больных при терапии АВП.

Сравнение субъективного и объективного анамнеза дало разноплановые сведения о процессе питания, полученные от самих пациентов и от их родственников. При первичном опросе половина больных сообщила о нормальном аппетите, умеренном суточном объеме потребляемой пищи и т.д. 12 пациентов умалчивали факты переедания, а также ночного либо дополнительного приема пищи. Сведения от родных были зачастую противоположны сведениям, полученным от самих пациентов. Сообщалось о повышении аппетита, переедании, увеличении порций потребляемой пищи, приеме пищи перед сном, предпочтении мучного, сладкого и т.п.

При дальнейшей работе с пациентами и детальном изучении процесса питания были выявлены признаки нарушения ПП. Около 65% опрошенных отмечали у себя наличие нескольких признаков НПП: систематически или часто повышенного аппетита, отсутствие либо снижение чувства насыщения в конце приема пищи, переедание в вечернее время, увеличение объема съедаемой за сутки пищи, нарушения режима питания. Около 25% пациентов отрицали наличие нарушений ПП, 10% обследуемых затруднялись оценить собственное ПП. В этих случаях особо важной оказывалась информация, предоставленная родственниками больных.

Анализ и детализация сведений, полученных от пациентов и членов их семей, помогли составить сюжетную картину типичных признаков нарушения их ПП. Характерными и общими признаками для большинства

обследуемых были отсутствие или резкое снижение аппетита в первой половине дня, постепенное усиление аппетита во второй половине дня, в вечернее и ночное время, плотный ужин, переедание, повторный прием пищи перед сном, «перекусывание» ночью, увеличение суточного объема пищи, предпочтение мучных изделий, бутербродов, сладких, жареных блюд, продуктов из сетей «быстрого питания», недостаток в рационе свежих овощей, фруктов, кисломолочных продуктов.

Стереотип пищевого поведения семьи, в которой проживает и питается больной, также заслуживает внимания. Были собраны данные о пищевых привычках и кулинарных традициях семьи. Так в семьях 80% обследуемых рацион часто включал жареные, копченые мясные блюда, жирную пищу, различную выпечку. Типичным было наличие в доме запаса консервированных продуктов и сладостей, доступных для пациента. Лишь в семьях 20% обследуемых их близкие стремились поддерживать диетический рацион и режим питания.

Все больные прошли тестирование с помощью голландского опросника ПП. Анализ результатов тестирования НПП у пациентов проводился по следующим показателям: частота встречаемости, степень выраженности, корреляции с полом, препаратом и величиной ИМТ.

Эпидемиологические особенности типовых характеристик НПП у обследуемых больных представлены в табл. 1 и 2.

Табл. 1

Распределение типов НПП и их сочетания у обследованных больных при терапии АВП

Тип НПП	Экс	Огр	Экс+Эмц	Экс+Огр	Эмц+Огр	Экс+Огр+Эмц	Общее кол-во
Число больных (%)	10 (18%)	2 (3,5%)	20 (36%)	14 (25%)	6 (10,5%)	4 (7%)	56 (100%)

Табл. 2

Частота встречаемости определенного типа НПП у больных, получающих противорецидивную терапию АВП

Тип НПП	Экс	Огр	Эмц
Кол-во больных (%)	48 (85%)	26 (46%)	30 (54%)

Примечание: % частоты встречаемости каждого типа НПП высчитывался с учетом его встречаемости в изолированном и сочетанном видах.

Как видно из табл. 1, только у 12 больных был зарегистрирован один из трех типов НПП в чистом виде. У 4 больных, наоборот, было выявлено

сочетание одновременно трех типов НПП. У остальных (40 человек) имели место различные варианты сочетания двух типов НПП. Количественный анализ показал, что один, то есть изолированный тип НПП встречался у больных в 3,3 раза реже, чем сочетание двух типов НПП. Экстернальный тип НПП встречался у больных в 1,5-2 раза чаще двух других типов НПП. Наиболее редким у наших пациентов оказалось сочетание ЭмцТНПП и ОгрТНПП.

Сравнительный анализ частоты встречаемости у больных данной выборки каждого типа НПП показал, что ЭксТНПП (как в изолированном, так и сочетанном виде) доминировал у подавляющего большинства пациентов (86% случаев), а ЭмцТНПП и ОгрТНПП наблюдались у половины обследуемых.

Нами также была изучена частота встречаемости типов НПП с учетом половой принадлежности пациентов. Полученные данные представлены в табл. 3.

Табл. 3

Распределение типов НПП по признаку пола

ПОЛ	ТИП НПП						
	Экс	Огр	Экс+О+Э	Экс+Огр	Экс+Эмц	Эмц+Огр	Общ
Ж	6	2	4	12	18	6	48
М	4	–	–	2	2	–	8

Результаты, приведенные в табл. 3, показывают, что у всех мужчин был зарегистрирован ЭксТНПП, который встречался как в изолированном виде (50% случаев), так и в сочетании с двумя другими типами НПП в равных пропорциях (по 25% случаев). У женщин, как и у мужчин, по частоте доминировал ЭксТНПП (83%). ЭмцТНПП и ОгрТНПП распределились равномерно и составили 58% и 50%. Отличительной особенностью НПП у женщин было наличие ОгрТНПП в изолированном виде (4,1%), сочетание всех 3 типов НПП в 8,3% случаев и сочетание ЭмцТНПП и ОгрТНПП (12,5%). Приведенные данные свидетельствуют, что у женщин отмечался более разнообразный спектр НПП, причем следует отметить достоверно более частую встречаемость ОгрТНПП (50% против 25%).

Были проанализированы особенности проявлений каждого типа НПП по степени выраженности. Приняв нормальные границы степени выраженности 3-х типов НПП за 100%, мы смогли определить степень выраженности каждого типа НПП у пациентов в числовом и процентном значении по отношению к норме, выделить легкую и глубокую степень выраженности и оценить их частоту (табл. 4).

Табл. 4.

Величина выраженности типов НПП, % отклонения от нормативных показателей выраженности, частота встречаемости степеней выраженности НПП у обследованных больных

Показатель	Тип НПП		
	Экстернальный	Ограничительный	Эмоциогенный
Величина выраженности НПП	3,8±0,7	3,4±0,5	3,1±1,0
Величина отклонения от нормы выраженности НПП (в %)	40%	40%	75%
Выраженность и степень НПП	легкая	легкая	глубокая
Количество случаев легкой степени (%)	38 (80%)*	22 (85%)*	12 (40%)
Количество случаев глубокой степени (%)	10 (20%)*	4 (15%)*	18 (60%)
Суммарное количество (%)	48 (100%)	26 (100%)	30 (100%)

* – $p < 0,05$

Примечание: норма степени выраженности ПП: для ЭксТНПП – 2,7; для ОгрТНПП – 2,4; для ЭмцТНПП – 1,8

Данные табл. 4 демонстрируют, что ЭмцТНПП имел более глубокую степень выраженности по сравнению с двумя другими типами. Его средний суммарный показатель превысил границу нормы на 75%. При этом в 10 случаях (30% от общего количества) была отмечена самая глубокая степень выраженности ЭмцТНПП, которая достигала величины 3,9-4,2, то есть была на 120% выше нормы. Средние показатели ЭксТНПП и ОгрТНПП имели легкую степень выраженности (до 40% выше нормы).

С целью выявления фармакогенного влияния на формирование типов НПП у больных был проведен анализ частоты встречаемости и степени выраженности каждого типа НПП в зависимости от приема определенного антипсихотика (табл. 5, 6).

Табл. 5.

Частота встречаемости типов НПП у больных при терапии АВП

Препарат	Число случаев каждого типа НПП у больных		
	ЭксТНПП	ОгрТНПП	ЭмцТНПП
Рisperидон (кол-во, % случаев)	20 (83%)	12 (50%)	14 (58%)*
Кветиапин (кол-во, % случаев)	16 (88%)	10 (55%)*	8 (35%)*

Оланзапин (кол-во, % случаев)	12 (87%)	4 (23 %)*	8 (56%)
Общее кол-во случаев (%)	48 (100%)	26 (100%)	30 (100%)

* – $p \leq 0,05$ (межгрупповые различия количества случаев типов НПП по признаку фармакогенного влияния)

Примечание: число больных, получавших рисперидон – 24; кветиапин – 18; оланзапин – 14 ($p \leq 0,05$). Процентные соотношения рассчитывались в соответствии с данными табл. 2.

Как видно из табл. 5, у пациентов, принимающих АВП, прослеживалась общая тенденция в распределении типов НПП. Например, ЭксТНПП выявлялся у большинства больных и с одинаковой частотой при терапии всеми изученными АВП. ОгрТНПП и ЭмцТНПП также имели сходную частоту встречаемости на фоне приема рисперидона (около половины случаев). Особенности данного показателя у больных были наименьшая частота случаев ОгрТНПП при терапии оланзапином (4 случая) и наличие трех типов НПП одновременно при приеме рисперидона.

Табл. 6.

Степень выраженности 3 типов НПП у больных на терапии АВП в количественном и процентном отношении к нормальному уровню ПП

Препарат	Выраженность признака в цифровых показателях и процентах по отношению к нормативным уровням ПП		
	ЭксТНПП	ОгрТНПП	ЭмцТНПП
Рисперидон	3,6 ± 0,6 (30%)	3,5 ± 0,7 (45%)*	3,2 ± 0,7 (80%)*
Кветиапин	3,7 ± 0,7 (40%)	3,0 ± 0,5 (30%)	3,0 ± 1,0 (70%)*
Оланзапин	3,7 ± 0,6 (40%)	2,8 ± 0,75 (20%)	2,8 ± 0,7 (50%)*

* – $p < 0,05$ (между величиной выраженности каждого типа НПП и нормальным уровнем НПП, согласно опроснику)

Примечание: нормальный уровень степени выраженности ПП: для ЭксПП – до 2,7; для ОгрПП – до 2,4; для ЭмцПП – до 1,8

Как видно из табл. 6, наименьшую степень выраженности у пациентов имел ОгрТНПП на фоне приема оланзапина (на 20 % выше нормы). ЭксТНПП был одинаково выражен во всех трех группах. Прием рисперидона дает большее разнообразие сочетаний типов НПП по сравнению с кветиапином и оланзапином. Эмоцогенный тип НПП имеет у пациентов более глубокую выраженность при приеме рисперидона и кветиапина. При тера-

пии оланзапином ОгрТНПП отличался минимальной степенью выраженности и низкой частотой встречаемости.

Для уточнения влияния антропометрических параметров на частоту и степень выраженности НПП пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли больные с ИМТ до 30 кг/м², что соответствовало избыточной массе тела 1 степени (n=18). Вторую группу составили лица с ИМТ более 30 кг/м², то есть с ожирением 2-3 степени (n=38). У большинства больных второй группы (74%) был выявлен абдоминальный тип ожирения (величина ОТ составила более 100 см).

При сопоставлении показателя «частота встречаемости» типов НПП с показателем «ИМТ» у пациентов был выявлен ряд особенностей (табл. 7).

Табл. 7.

**Частота встречаемости типов НПП у больных в процессе терапии
АВП с учетом величины ИМТ**

Величина ИМТ	Количество НПП и их процентное соотношение		
	ЭксТНПП	ОгрТНПП	ЭмцТНПП
До 30кг/м ² (кол-во случаев, %)	26 (54%)	18 (70%)	16 (53,5%)
Более 30кг/м ² (кол-во случаев, %)	22 (46%)	8 (30%)	14 (46,5%)
Общ. кол-во случаев (%)	48 (100%)	26 (100%)	30 (100%)

Примечание: % случаев высчитывался в соответствии с данными табл. 2.

Как видно из данных табл. 7, полученные результаты демонстрируют одинаковую частоту встречаемости у пациентов экстернального и эмоционального типов НПП независимо от величины их ИМТ. Существенные различия по показателю «частота встречаемости» имелись у больных ОгрТНПП. Указанный тип НПП отмечался в 2 раза чаще у пациентов с ИМТ до 30 кг/м², чем у лиц с ИМТ более 30 кг/м² (70 и 30%, соответственно). Особенности проявлений НПП у больных с ИМТ более 30 кг/м² являлось сочетание ЭксТНПП и ЭмцТНПП и наличие одновременно 3-х типов НПП.

Был проведен сравнительный анализ взаимосвязи между выраженностью каждого типа НПП и степенью избыточной массы тела пациентов. Полученные результаты выявили определенную зависимость между степенью выраженности НПП и величиной ИМТ у пациентов (табл. 8).

Табл. 8.

**Степень выраженности типов НПП
у больных на терапии АВП с учетом величины их ИМТ**

Величина ИМТ	Степень выраженности типов НПП		
	ЭксТНПП	ОгрТНПП	ЭмцТНПП
До 30кг/м ² (%)	3,5±0,83	3,35±0,55	3,1±0,9
Отклонения от нормативных показателей выраженности НПП (%)	30%*	40%	80%
Более 30кг/м ² (%)	4,3±0,91	3,1±0,76	2,7±0,68
Отклонения от нормативных показателей выраженности НПП (%)	85%*	30%	50%

* – $p < 0,05$ (различия степенью выраженности НПП и величиной ИМТ)

Примечание: нормы показателя выраженности см. табл. 6.

Данные, представленные в табл. 8, отражают различную степень выраженности трех типов НПП у лиц с ИМТ более 30 кг/м². Выявлены достоверные различия степени выраженности ЭксТНПП между 1 и 2 группами. Этот показатель превышал нормативные уровни на 85%. Очевидно, что у пациентов с ИМТ более 30 кг/м² экстернальный тип НПП имел наибольшую степень выраженности, а ограничительный был наименее выражен по сравнению с двумя другими типами НПП.

У больных с величиной ИМТ менее 30 кг/м² доминирующим по степени выраженности оказался ЭмцТНПП, среднее значение которого превышало норму на 80%. Противоположное значение у больных имел показатель выраженности ЭксТНП, который у них составил всего 30% по сравнению с нормой. Полученные данные свидетельствуют о том, что у лиц с ИМТ до 30 кг/м² ЭмцТНПП имеет наиболее глубокую выраженность, а экстернальный тип НПП – незначительную.

Нужно подчеркнуть, что экстернальный тип НПП имел определенную зависимость от величины ИМТ пациентов: чем выше ИМТ, тем глубже выраженность ЭксТНПП.

Обсуждение

Проведенный анализ результатов комплексного обследования больных шизофренией и шизоаффективным расстройством позволил выявить ряд важных дополнительных факторов, негативно влияющих на процесс их питания. Во-первых, это личное отношение к собственному пищевому поведению. При всей очевидности изменений ПП у психически больных наши наблюдения показывают, что около 30% обследуемых отрицают наличие у себя нарушений аппетита, режима питания и искажают информацию, ка-

сающуюся стереотипа питания. Это может быть связано с особенностями течения и тяжестью психического заболевания, интеллектуальным и эмоциональным снижением, утратой интересов, мотиваций, нарушением социальной адаптации.

Условия микросоциальной среды, в особенности – неправильное пищевое поведение членов семьи являются вторым важным фактором, оказывающим негативное влияние на образ питания пациента. Например, стимулировать аппетит пациента может наличие в домашнем рационе калорийных, жирных, жареных, сладких блюд. Бесконтрольность со стороны родных за пищевым поведением пациента, а подчас и систематическое «подкармливание» его чем-нибудь «вкусненьким» способствует перееданию.

Так как субъективные данные, полученные путем опроса пациента, далеко не всегда отражают реальную картину его пищевого поведения, наиболее ценную помощь в этом вопросе может оказывать объективный анамнез, сбор сведений от родственников и членов семьи, в которой пациент постоянно проживает, а также специальные методики тестирования. Данные сведения помогают детализировать особенности режима и тип питания, пищевые предпочтения, причины переедания, определить мотивацию больного, его настрой на соблюдение диеты и психотерапевтическую помощь, оценить вероятную степень эффективности мероприятий по коррекции процесса питания и массы тела.

Подводя итог проведенного исследования, нужно отметить, что нарушения ПП различного характера и степени выраженности у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством были выявлены при сборе объективного и субъективного анамнеза и подтверждены методом тестирования с помощью специального опросника по выявлению различных нарушений ПП. Это позволило не только выделить типы НПП, характерные для определенных групп пациентов, но и факторы, способствующие проявлению у больных определенного типа НПП. Анализ результатов показал, что у обследуемых был наиболее широко представлен экстернальный тип НПП, а наиболее редким оказался ограничительный тип НПП. Данные тестирования позволяют с большой долей вероятности говорить о наличии фармакогенного влияния на степень выраженности НПП у психически больных. Тестирование показало, что терапия рисперидоном и кветиапином может оказывать некоторое стимулирующее влияние на выраженность эмоционального типа НПП у больных. Терапия оланзапином, наоборот, может способствовать снижению глубины проявлений ограничительного типа НПП. Интересными оказались взаимосвязи между степенью ожирения пациентов (величина ИМТ), с одной стороны, а также частотой и глубиной выраженности конкретного типа НПП, с другой. Например, у лиц с ожирением 2-3 степени (ИМТ более 30 кг/м²) лидирующим по показателям «степень выраженности», и «частота встречаемости» оказался экстернальный тип НПП. У пациентов с избыточной массой и ожирением 1 ст. (ИМТ менее 30 кг/м²) по этим же показателям доминировал ограничительный тип НПП, что с

большой степенью вероятности связано с более внимательным отношением к своему соматическому здоровью и попытками снижения массы тела. Небольшая выборка материала не дает возможности сделать более точные и окончательные выводы. Однако полученные результаты являются весьма обнадеживающей перспективой для дальнейших исследований.

В результате поиска аналогичных исследований, проведенных у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих АВП, была найдена единственная работа зарубежных авторов Sentissi O., Viala A. (2009). В своем исследовании с помощью опросников DEBQ (Голландский опросник пищевого поведения) и TFEQ (трехфакторный опросник для изучения пищевого поведения) они показали связь между приемом АВП и отношением к приему пищи у 153 больных шизофренией. Было выявлено, что в группе пациентов, принимающих АВП, наиболее часто отмечался экстернальный тип нарушений пищевого поведения, что соответствует данным полученным в нашем исследовании, где около 85% больных шизофренией при терапии АВП демонстрировали тот же тип НПП. Однако при анализе когорты пациентов с диагностированным метаболическим синдромом экстернальный тип нарушений пищевого поведения встречался реже остальных. В этом случае расхождение с нашими данными могло быть обусловлено тем, что нами исследовались пациенты, исходя из ИМТ и соответственно степени ожирения, а не на основе критериев оценки проявлений метаболического синдрома.

В нашей работе также обращают на себя внимание особенности фармакогенного влияния на пищевое поведение и массу тела пациентов, принимавших АВП, которые можно в определенной степени объяснить различиями в аффинитете к определенным моноаминергическим рецепторам изученных препаратов.

Несмотря на то, что рисперидон в отличие от кветиапина и оланзапина имеет свой специфический спектр рецепторной активности, у пациентов, принимавших данные препараты, отмечались одинаковая частота и степень выраженности экстернального типа ПП, повышение аппетита с перееданием и сходные по величине показатели ИМТ. Этот факт можно объяснить с позиций мультифакторной природы НПП, в которой фармакогенный фактор является одним из составляющих.

Значительная представленность и выраженность ЭксНПП во время приема рисперидона могут быть связаны с более полной и глубокой блокадой D_2 -рецепторов гипоталамуса, а также опосредованно высоким уровнем пролактина, который приводит к инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гиперфагии.

В процессе терапии оланзапином, по всей вероятности, решающую роль играет блокада гистаминовых H_1 -рецепторов, которая в конечном счете приводит к тому же результату, т.е. к стимулированию аппетита, что и проявляется в значительной представленности ЭксТНПП и как следствие приводит к повышению массы тела. Кветиапин также имеет средство к

H₁-рецепторам, но в гораздо меньшей степени по сравнению с оланзапином, в результате чего терапия указанным препаратом в меньшей степени влияет на аппетит и массу тела больных с шизофренией и шизоаффективным расстройством.

Диагностика НПП с выделением их доминирующего типа является необходимым звеном лечебно-диагностических мероприятий для оказания таким пациентам адекватной медицинской помощи. Практические рекомендации опираются на результаты проведенного исследования и включают ряд пунктов:

- При выборе тактики ведения пациента, находящегося на терапии АВП, целесообразно учитывать особенности проявлений и ведущий тип НПП.

- При экстернальном типе НПП, имеющем глубокую выраженность, показано привлечение родственников к активному участию в лечебном процессе у пациентов с ожирением 2-3 степени. Сюда включаются меры усиленного контроля со стороны членов семьи, соблюдение пациентом диеты, режима питания адекватным объемом, составом пищи, при минимизации доступности калорийных продуктов, систематическое приготовление диетической пищи в домашних условиях, личный пример здорового пищевого поведения со стороны близких.

- Также необходимо активное привлечение психологов и социологов к работе с пациентами, у которых выявлена высокая степень выраженности эмоциогенного типа НПП, для решения задач по преодолению актуальных внутриличностных конфликтов и проблем межличностных отношений, с целью улучшения их психосоциальной адаптации и повышения качества жизни.

- Подбор и смену препаратов для противорецидивной терапии основного заболевания целесообразно проводить с учетом доминирующего типа НПП и степени его выраженности у больного.

- Программы психотерапевтической помощи больным и их родственникам должны разрабатываться с учетом характера и основных мотиваций пациента, типа имеющегося у него НПП, степени активного или пассивного участия больного в процессе психотерапии.

Литература

1. Малкина-Пых И.Г. Терапия пищевого поведения. – М.: Эксмо. – 2007.
2. Савчикова Ю.Л. Психологические особенности женщин с проблемами веса. Дисс... канд. псих. н. – СПбГУ, Санкт-Петербург, 2005.
3. Sentissi O., Viala A., Bourdel M.C. et al. Impact of antipsychotic treatments on the motivation to eat: preliminary results in 153 schizophrenic patients // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2009. – Sep. 24 (5). – P. 257-264.
4. Volkow N.D., Wang G.J., Baler R.D. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity // *Trends Cogn. Sci.* – 2011. – 13 (1): 37. – P. 46.

5. Ванина Е., Подольская А., Седки К. и др. Изменения веса тела, связанные с психофармакотерапией // *Метаболические побочные эффекты и осложнения психофармакотерапии* (Прил. к ж. «Социальная и клиническая психиатрия»). – М., 2003. – С. 2-8.
6. Горобец Л.Н. // *Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия*. – М. – Медпрактика – М. – 2007.
7. Allison D.B., Mentor J.L., Heo M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. // *Am. J. Psychiatry*. – 1999, vol. 156 (11). – P. 1686–96.
8. Bobes J., Garc A-Portilla M.P. et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study // *J. Sex. Marital. Ther.* – 2003. – Vol. 29, N. 2, (Mar-Apr). – P. 125-147.
9. Casey D.E., Haupt D.W., Newcomer J.W. et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: Implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*. – 2004. – 65(S7). – P. 4-18.
10. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // *Can. J. Psychiatry*. – 2006. – Jul.; 51 (8). – P. 480-491.
11. Patel J.K., Buckley P.F., Woolson S. et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study // *Schizophr. Res.* – 2009. – June; 111 (1-3). – P. 9-16.
12. Чу П., Вельх Р. Исследование метаболических эффектов антипсихотических средств у больных шизофренией // Прил. к ж. «Социальная и клиническая психиатрия». – М., 2003. – С. 15-18.
13. Ban K. Weight gain associated with psychotropic drugs // *South. Med. J.* – 1989. – Vol. 82. – P. 611-617.
14. Yanovski J.A., Yanovski S.Z. Obesity // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – 346. – P. 591-602.
15. Calugi S., Dalle Grave R., Marchesini G. Night eating syndrome in class II-III obesity: metabolic and psychopathological features // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2009. – Aug; 33(8). – P. 899-904.
16. Palmese L.B., Ratliff J.C., Reutenauer E.L. et al. Prevalence of night eating in obese individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Compr. Psychiatry*. – 2013. – Apr; 54 (3). – P. 276-281.
17. Tamanna S., Ullah M.I., Pope C.R. et al. Quetiapine-induced sleep-related eating disorder-like behavior: a case series // *J. Med. Case. Rep.* – 2012. – Nov. 6; 6 (1). – P. 380.
18. Larsen J.K., van Strien T., Eisinga R. et al. Gender differences in the association between alexithymia and emotional eating in obese individuals // *J. Psychosom. Res.* – 2006. – Mar; 60 (3). – P. 237-243.
19. Fawzi M.H., Fawzi M.M. Disordered eating attitudes in Egyptian antipsychotic naive patients with schizophrenia // *Compr. Psychiatry*. – 2012. – Apr; 53 (3). – P. 259-268.

20. Г.Э. Мазо, Т.М. Шманева, Н.А. Соколян. Факторы риска фармакогенной прибавки веса у пациентов с депрессивным расстройством // Психические расстройства в общей медицине. – 2013. – №1. – С. 15-21.

21. Белкин А.И. Патология диэнцефально-гипофизарной области и эндокринный психосиндром // Глубокие структуры головного мозга и проблемы психиатрии. – М. – 1966. – С. 49-53

22. Жислин С. Г. К вопросу о роли эндокринного фактора в клинике шизофрении и психозов позднего возраста // Проблемы психиатрии. – М. – 1962. – Т. 2. – С. 3-19.

23. Baños R.M., Cebolla A., Moragrega I. et al. Relationship between eating styles and temperament in an Anorexia Nervosa, Healthy Control, and Morbid Obesity female sample // Appetite. – 2014. – May; 76. – P. 76-83.

24. Nolan L.J., Geliebter A. Night eating is associated with emotional and external eating in college students // Eat. Behav. – 2012. – Aug; 13 (3). – P. 202-206.

25. Schulz S., Laessle R.G. Associations of negative affect and eating behaviour in obese women with and without binge eating disorder // Eat. Weight. Disord. – 2010. – Dec; 15 (4). – P. e287-293.

26. Holden J., Holden U. Weight changes with schizophrenic psychosis drug therapy // Psychosomatics. – 1970. – Vol. 9. – P. 551-561.

27. Chan J.C., Cockram C.S. et al. Drug-induced disorders of glucose metabolism: mechanisms and management // Drug Sat. – 1996. – Vol. 15. – P. 135-157.

28. Горобец Л.Н., Ермолаева Л.Г., Жмурина М.В. Проблемы увеличения веса и развития сахарного диабета при нейролептической терапии шизофрении // В сб. п/ред. проф. И.Я.Гуровича и д.м.н. А.Б.Шмуклера «Метаболические побочные эффекты и осложнения при психофармакотерапии» (Приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия»). – М. – 2003. – С. 22-28.

29. Meyer J.M. Cardiovascular illness and hyperlipidemia in patients with schizophrenia. – Medical illness and Schizophrenia. – Washington, DC: American Psychiatric Press. Inc. – 2003. – P. 53-80.

30. Sung J., Lee K., Song Y.M. Relationship of eating behavior to long-term weight change and body mass index: the Healthy Twin study // Eat. Weight Disord. – 2009. – Jun-Sep; 14 (2-3). – P. 98-105.

31. Baptista T. Body weight induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. // Acta Psychiatr. Scand. – 1999. – Vol. 100. – P. 3-16.

32. Henderson D.C., Cagliero E., Gray C. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study // Am. J. Psychiatry – 2000 – Vol. 157. – P. 975-981.

33. Meguid M.M., Fetissov S.O., Varma M. et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. // Nutrition. – 2000. – Vol. 16. – P. 843–857.

34. Vermetten E., Bremner J. Circuits and systems in stress. I preclinical studies // *Depression and anxiety*. – 2002. – Vol. 15, N 3. – P. 126-147.
35. Stice E., Yokum S., Zald D. et al. Dopamine-based reward circuitry responsivity, genetics, and overeating // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* – 2011. – 13. – P. 81–93.
36. Tek C., Guloksuz S. et al. Investigating the safety and efficacy of naltrexone for anti-psychotic induced weight gain in severe mental illness: study protocol of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *BMC Psychiatry*. – 2013. – 13. – P. 176.
37. Volkow N.D., Wang G.J., Maynard L. et al. Brain dopamine is associated with eating behaviors in humans // *Int. J. Eat Disord.* – 2003. – Mar; 33 (2). – P. 136-42
38. Cohn T., Prund D. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome // *Can. J. Psychiatry*. – 2004. – 49 (11). – P. 753-760.

Особенности поведения больных с избыточной массой тела и ожирением

Бобров А.Е., Гегель Н.В., Гурова О.Ю., Романцова Т.И., Савельева Л.В.

Ожирение представляет собой одну из глобальных медико-социальных проблем [1, 2, 3]. Ее социальная значимость обусловлена прежде всего факторами риска для здоровья, которые сопряжены с избыточной массой тела [4]. Второе место занимают косметические причины и вызываемые ими психологические трудности. Третья группа причин связана с качеством жизни, работоспособностью, активностью, личным пространством, одеждой, а также финансами.

Несмотря на осознаваемые пациентами негативные последствия ожирения, мотивирующее значение указанных факторов оказывается недостаточным для изменения ими образа жизни [5].

Это происходит потому, что прием пищи при ожирении оказывается включенным в системы поведения, более мощные, чем сознательный самоконтроль. Без изучения указанных систем об эффективном лечении ожирения говорить не приходится [6, 7].

С учетом сказанного, цель настоящей работы состояла в исследовании особенностей поведения больных с избыточной массой тела и ожирением с применением клинико-психопатологических и личностно-стилевых критериев.

МАТЕРИАЛ

В работу включены 149 пациентов (30 мужчин и 119 женщин), обратившихся для лечения избыточной массы тела и ожирения. Возраст больных составил от 19 до 69 лет, в среднем – $38,6 \pm 12,8$ года. Все они находились на полустационарном или амбулаторном режиме обследования и лечения. У 20 (13,4%) пациентов была избыточная масса тела, не достигающая степени ожирения: средний индекс массы тела – $28,9 \pm 2,9$. У 23 (15,4%) больных имелось ожирение 1-й степени, у 46 (30,9%) – 2-й степени, у 60 (40,3%) – 3-й степени. Все пациенты находились в удовлетворительном физическом состоянии, а имевшиеся у них сопутствующие заболевания (эндокринологические, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и др.) были в стадии компенсации.

МЕТОДЫ

Анализ поведения пациентов базировался на психиатрической оценке по диагностическим критериям МКБ-10 [8] и на результатах психологического тестирования с помощью Методики многостороннего исследования личности (ММИЛ) [9].

Статистическая обработка выполнялась при помощи дисперсионного анализа и кросс-табуляции. Использовался факторный анализ с вариационным вращением. В статистический анализ материалов тестирования с помощью ММИЛ были включены протоколы только 117 пациентов, которые соответствовали критериям достоверности для этой методики [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-психопатологическое обследование позволило обнаружить, что клинически очерченные психические расстройства имелись у 98 (65,8%) больных, при этом со значительной частотой выявлялись тревожные – у 65 (43,6%) и аффективные расстройства – у 41 (31,5%). Среди последних одиночные или повторные депрессивные эпизоды отмечались у 22 (14,8%) пациентов, у 16 (10,7%) больных – дистимия, а у 14 (9,5%) – биполярное аффективное расстройство и циклотимия. У 15 (10,1%) пациентов было диагностировано генерализованное тревожное расстройство, у 15 (10,1%) – фобии, большую часть которых составляла социальная фобия. У 10 (6,7%) больных имелось паническое расстройство, в половине случаев сочетавшееся с агорафобией. Стрессовые расстройства, включая посттравматическое и пролонгированную депрессивную реакцию, выявлены у 22 (14,8%) пациентов.

Результаты кросс-табуляции представлены в табл. 1. Общая частота наблюдавшихся психических расстройств, а также частота тревожных и аффективных расстройств при избыточной массе тела и разной степени ожирения существенно не отличалась от соответствующих ожидаемых частот ($p=0,555$; $p=0,498$; $p=0,598$, соответственно). В то же время, в зависимости от выраженности ожирения прослеживались различия по частоте отдельных нозографических форм. Так, наблюдавшаяся частота циклотимии при разных степенях ожирения достоверно отличалась от ожидаемой за счет повышения в группе больных с избыточной массой тела (15%, $p=0,020$). Сходная картина складывалась и в отношении социальной фобии: отмечалась отчетливая тенденция к превышению наблюдавшейся частоты над ожидаемой за счет больных с избыточной массой тела (20%, $p=0,053$).

Психологическое обследование больных также не выявило существенных различий по профилю ММИЛ между группами пациентов с разной степенью ожирения. Единственным исключением явилась выявленная при дисперсионном анализе тенденция к повышению профиля по 1-й шкале (соматизация) при 1-й и 3-й стадиях ожирения ($p=0,053$).

На втором этапе работы для дифференцированной оценки поведения больных с ожирением и избыточной массой тела был проведен разведочный факторный анализ. В анализ включались показатели по шкалам ММИЛ, полученные в результате тестирования пациентов. Интерпретация факторов проводилась по переменным, факторные нагрузки которых превышали 0,7. В результате анализа было выделено четыре фактора, объясняющих более 71% дисперсии анализируемых переменных (табл. 2).

Были сформированы четыре группы больных, объединенных на основании близости их психологического профиля к соответствующим факторам². Пациенты, результаты анализа которых не ассоциировались ни с одним из четырех факторов, были отнесены в дополнительную – пятую группу. В итоге каждая из сформированных групп характеризовалась специфическим паттерном показателей по шкалам ММИЛ, который описывал соответствующий стиль поведения (см. рисунок).

В первую группу вошли 18 пациентов. Их поведение определялось общей психосоциальной дезадаптацией, которая проявлялась психологической отгороженностью со своеобразием оценок и суждений (пик по 8-й шкале), соматизацией (подъем по 1-й шкале), вытеснением (подъем по 3-й шкале), тревожностью (подъем по 7-й шкале) и импульсивностью (подъем по 4-й шкале). Указанный стиль свойственен эмоционально неустойчивым (пограничным) личностям и был обозначен как пограничный.

Во вторую группу вошел 21 пациент. Этим больным было присуще игнорирование мнения окружающих (снижение по шкале К), повышение активности, самооценки и расторможенность влечений (повышение по 9-й шкале). Данный поведенческий стиль соответствовал гипертимному поведению.

Больные третьей группы отличались заметным, но не достигавшим уровня дезадаптации снижением настроения, пессимизмом и ангедонией (пик по 2-й шкале). У них отмечалось уменьшение активности и побудительной силы мотивов (снижение по 9-й шкале), а также выраженное ограничение социальных контактов (повышение по 0-й шкале). Описанные проявления характерны для неглубоких аффективных расстройств, поэтому данный стиль поведения был обозначен как дистимический.

Четвертую группу составили больные с повышенной межличностной чувствительностью, сопровождающейся чувством недостаточной защищенности и автономии (снижение по 5-й шкале). У этих пациентов отмечалась высокая потребность в общении и чувствительность к нюансам эмоциональных отношений (повышение по 0-й шкале). Указанный стиль поведения был обозначен как сенситивный.

Больных пятой группы характеризовал психологический профиль с низким уровнем тревоги (понижение по 2-й и 7-й шкалам), слабым усвоением социальных норм (понижение по шкале L и повышение по 4-й шкале) и беспечностью (снижение по 6-й и повышение по 9-й шкале). Кроме того, у этих больных регистрировалось повышение профиля ММИЛ по 5-й шкале, что говорит о недостаточности поло-ролевой дифференцировки. В связи с этим данный стиль поведения может быть охарактеризован как недифференцированный.

При кросс-табуляции стилей поведения больных ожирением с имеющимися психическими расстройствами достоверных различий обнаружено не

² В качестве критерия такой близости использовались наибольшие для каждого из пациентов факторные значения, превышающие 0,600.

было. В то же время была зарегистрирована отчетливая тенденция к преобладанию аффективных расстройств при дистимическом стиле поведения ($p=0,067$). Анализ показал, что эта тенденция обусловлена статистически достоверной предпочтительностью сочетания депрессивных эпизодов с дистимическим стилем поведения ($p=0,030$).

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполнения работы были сопоставлены два подхода к анализу поведения больных с избыточной массой тела и ожирением. Первый подход подразумевает зависимость нарушений приема пищи от наличия у больных ожирением сопутствующих психических расстройств [11, 12, 13]. При таком подходе нарушения саморегуляции рассматриваются в качестве одного из компонентов имеющегося у больного психического расстройства [14]. Однако такой логике противоречит обнаруженное в настоящем исследовании отсутствие корреляции между тяжестью ожирения и психическими расстройствами. Наоборот, многие психические расстройства чаще встречаются при избыточной массе тела и на 1-й стадии ожирения, и лишь тревожные расстройства имеют тенденцию, хотя и статистически незначимую, к нарастанию при 2-й и 3-й стадиях ожирения.

Альтернативный подход связывает нарушения приема пищи с различными поведенческими стилями, неспецифичными для психических расстройств [15]. Эти стили могут сочетаться с психопатологической симптоматикой, но такое сочетание далеко не обязательно [16, 17]. В рамках каждого из стилей поведения нарушения контроля происходят по разным психофизиологическим механизмам. Полученные в ходе данного исследования результаты дают основание для их прицельного изучения и построения соответствующих психотерапевтических моделей. Так, нарушения приема пищи при пограничном стиле сопряжены с импульсивностью и транзиторными диссоциативными состояниями сознания. Эпизоды аффективно суженного и искаженного сознания характерны для пограничных личностей и являются основой для снижения подконтрольности их поведения.

При гипертимном стиле страдает восприимчивость к внешнему социальному контролю, что, в частности, находит отражение в существенно пониженной конформности. В результате при гипертимном варианте поведения отмечается общая расторможенность, с которой и связано гедоническое потребление пищи.

При дистимическом поведении прием пищи, очевидно, сопряжен с ее седативным эффектом: происходит замещение приемом пищи навязчивых тоскливых мыслей. Социальная изоляция также способствует понижению самоконтроля.

Для сенситивного поведенческого стиля характерны повышенная зависимость от окружения и психологическая уязвимость. Очевидно, что снижению контроля над приемом пищи у этих больных способствуют пище-

вые ритуалы и иные формы приема пищи, опосредующие эмоционально насыщенное межличностное взаимодействие.

Недифференцированный стиль поведения определяется неустойчивостью мотивов и общей беспечностью. Это создает условия для ситуационно обусловленного приема пищи, когда пациент не в состоянии удержаться от предлагаемых соблазнов.

Отсутствие корреляции между выделенными стилями поведения и психическими расстройствами указывает на сложность имеющихся в этой сфере соотношений, при которых психопатологические симптомы не могут однозначно выводиться ни из личностных особенностей, ни из характера соматической дисфункции. Исключением в этом отношении является только взаимосвязь депрессивных эпизодов и дистимического стиля поведения. Это обстоятельство может указывать на принципиальную значимость депрессии как психобиологического феномена, играющего ключевую роль в генезе некоторых типов нарушений приема пищи.

Литература

1. Vilhena E, Pais-Ribeiro J, Silva I, Cardoso H, Mendonça D. Predictors of quality of life in Portuguese obese patients: a structural equation modeling application. *J Obes.* 2014; 684919.
2. Dixon JB. The effect of obesity on health outcomes. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(2):104-8.
3. Marcellini F, Giuli C, Papa R, Tirabassi G, Faloia E, Boscaro M, Polito A, Ciarpica D, Zaccaria M, Mocchegiani E. Obesity and body mass index (BMI) in relation to life-style and psycho-social aspects. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;49 Suppl 1:195-206.
4. Романцова ТИ. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. Ожирение и метаболизм. 2011(1): 5-19. (Romantsova TI. [Obesity epidemic: obvious and probable causes]. *Ozhirenie i metabolizm.* 2011(1):5-19. Russian).
5. Mann T, Tomiyama AJ, Westling E, Lew AM, Samuels B, Chatman J. Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am Psychol.* 2007;62(3):220-33.
6. Peterson CB, Thuras P, Ackard DM, Mitchell JE, Berg K, Sandager N, Wonderlich SA, Pederson MW, Crow SJ. Personality dimensions in bulimia nervosa, binge eating disorder, and obesity. *Compr Psychiatry.* 2010;51(1):31-6.
7. Гурова ОЮ, Бобров АЕ, Романцова ТИ, Роик ОВ. Метаболические и психопатологические особенности больных морбидным ожирением. Ожирение и метаболизм. 2007;(3):28-32. (Gurova OYu, Bobrov AE, Romantsova TI, Roik OV. [Metabolic and psychopathologic features of the morbid obesity patients]. *Ozhirenie i metabolizm.* 2007;(3):28-32. Russian).
8. Всемирная организация здравоохранения. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. СПб.: АДИС; 1994. (World Health Organization.

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision (ICD-10). Saint Petersburg: ADIS; 1994. Russian).

9. Березин ФБ, Мирошников МП. Русский модифицированный вариант психологического теста ММПИ и его применение в психиатрической практике. В кн.: Проблемы психоневрологии. М.: Наука; 1969. (Berezin FB, Miroshnikov MP. [Modified Russian variant of psychological test MMPI and its application in psychiatric practice]. In: [Problems of psychoneurology]. Moscow: Nauka; 1969. Russian).

10. Березин ФБ, Мирошников МП, Соколова ЕД. Методика многостороннего исследования личности. Структура, основы интерпретации, некоторые области применения. М.: Березин Феликс Борисович; 2011. (Berezin FB, Miroshnikov MP, Sokolova ED. [A method of the versatile studying of a personality. Structure, interpretation bases, and some fields for application]. Moscow: Berezin Feliks Borisovich; 2011. Russian).

11. Carpinello B, Pinna F, Pillai G, Nonnoi V, Pisano E, Corrias S, Orrù MG, Orrù W, Velluzzi F, Loviselli A. Psychiatric comorbidity and quality of life in obese patients. Results from a case-control study. *Int J Psychiatry Med.* 2009; 39(1):63-78.

12. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med.* 2008; 70(3):288-97.

13. Pickering RP, Goldstein RB, Hasin DS, Blanco C, Smith SM, Huang B, Pulay AJ, Ruan WJ, Saha TD, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Grant BF. Temporal relationships between overweight and obesity and DSM-IV substance use, mood, and anxiety disorders: results from a prospective study, the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 2011; 72(11):1494-502.

14. Ayensa JI, Calderon MJ. Psychopathological comorbidity of obesity. *An Sist Sanit Navar.* 2011; 34(2):253-61.

15. Henriksen CA, Mather AA, Mackenzie CS, Bienvenu OJ, Sareen J. Longitudinal associations of obesity with affective disorders and suicidality in the Baltimore epidemiologic catchment area follow-up study. *J Nerv Ment Dis.* 2014; 202(5):379-85.

16. Leombruni P, Rocca G, Fassino S, Gastaldi F, Nicotra B, Siccardi S, Lavagnino L. An exploratory study to subtype obese binge eaters by personality traits. *Psychother Psychosom.* 2014; 83(2):114-8.

17. Brambilla F, Samek L, Company M, Lovo F, Cioni L, Mellado C. Multivariate therapeutic approach to binge-eating disorder: combined nutritional, psychological, and pharmacological treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009; 24(6):312-7.

Таблица 1.

Частота психических расстройств при разных степенях ожирения (количество наблюдения и процент от общего количества пациентов данной группы)

Степень ожирения	Кол-во больных	Психические расстройства в целом	Аффективные расстройства	Тревожные расстройства
Избыточный вес	20	15 (75,0%)	9 (45,0%)	7 (35,0%)
Первая степень	23	13 (56,5%)	7 (30,4%)	8 (34,8%)
Вторая степень	46	32 (69,6%)	15 (32,6%)	22 (47,8%)
Третья степень	60	38 (63,3%)	16 (26,7%)	28 (46,7%)
Всего	149	98	47	65
Значимость различий р (хи-квадрат Пирсона)		0,555	0,498	0,598

Таблица 2.

Средние показатели теста ММИЛ больных с различной степенью ожирения (Т-баллы)

Степень ожирения	Кол-во б-ных	Шкалы ММИЛ												
		L	F	K	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S0
Избыточный вес	15	44,0	65,1	52,1	57,0	57,7	59,6	60,6	61,8	56,1	59,4	60,4	59,4	52,6
Первая степень	19	46,1	64,7	51,3	62,9	51,1	59,6	61,5	51,2	56,6	55,9	60,9	65,7	46,7
Вторая степень	33	45,6	65,6	47,3	58,3	57,5	56,9	63,4	54,5	60,9	59,5	64,4	64,8	51,2
Третья степень	50	46,6	66,0	51,0	64,9	56,8	59,0	58,5	53,5	55,0	58,7	60,6	61,9	51,7
Значимость различий р (дисперсионный анализ)		0,842	0,986	0,124	0,053	0,292	0,764	0,341	0,159	0,164	0,776	0,676	0,239	0,282

Таблица 3.

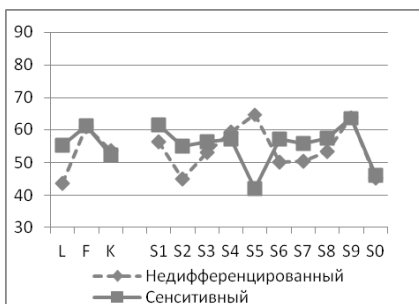
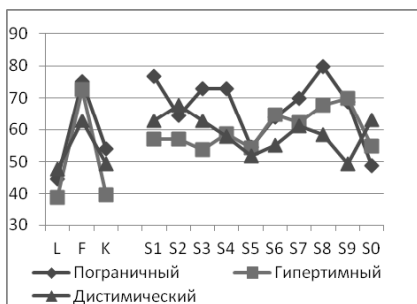
Факторные нагрузки, полученные в результате факторного анализа результатов тестирования больных при помощи ММИЛ

Шкалы ММИЛ	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
L	-0,096	-0,485	0,213	0,494
F	0,543	0,476	-0,049	-0,046
K	0,123	-0,836	-0,142	-0,013
S1	0,814	-0,199	0,091	0,107
S2	0,601	0,218	0,638	0,187
S3	0,789	-0,172	0,128	0,084
S4	0,707	0,046	-0,077	-0,189

S5	-0,100	-0,071	-0,016	-0,902
S6	0,487	0,616	-0,161	0,183
S7	0,710	0,372	0,203	0,046
S8	0,803	0,404	-0,131	0,052
S9	0,173	0,259	-0,851	-0,007
S0	0,216	0,477	0,735	-0,008
Общая дисперсия	3,938	2,260	1,856	1,187
Доля общей дисперсии	0,303	0,174	0,143	0,091

Диаграмма.

Усредненные профили ММИЛ групп пациентов, выделенные на основании факторного анализа



А - профили больных с пограничным, гипертимным и дистимическим стилями поведения

Б – профили больных с сенситивным и недифференцированным стилями поведения

Таблица 4.

Частота психических расстройств у больных с разными стилями поведения (количество наблюдения и процент от общего количества пациентов данной группы)

Стиль поведения	Кол-во больных	Психические расстройства в целом	Аффективные расстройства	Тревожные расстройства
Недифференцированный	34	21 (61,8%)	9 (26,5%)	13 (38,2%)
Пограничный (патохарактерологический)	18	13 (72,2%)	6 (33,3%)	9 (50,0%)
Гипертимный	21	14 (66,7%)	7 (33,3%)	9 (42,9%)
Дистимический	21	16 (76,2%)	12 (57,1%)	9 (42,9%)
Сенситивный	23	15 (65,2%)	4 (17,4%)	11 (47,8%)
Всего	117	79	38	51
Значимость различий p (хи-квадрат Пирсона)		0,8306	0,0667	0,9282

Психопатологические аспекты нервной анорексии

Бобров А.Е.

Нервная анорексия – психическое расстройство, характеризующееся неприятием пациентом своего телесного образа и выраженным стремлением к его коррекции при помощи ограничений в приеме пищи, создания препятствий для ее усвоения или стимулирования метаболизма.

Распространенность и медико-социальная значимость

Распространенность нервной анорексии существенно зависит от происходящих в мире культурных и экономических сдвигов. Частота этого расстройства по крайней мере в странах Европы остается относительно стабильной [1] и среди женщин в возрасте от 15 до 40 лет составляет примерно 0,5% [2]. Нервную анорексию регистрируют у пациентов обоих полов и разного возраста. Однако наиболее уязвимой группой являются женщины в возрасте от 15 до 20 лет, на долю которых приходится около 40% всех больных [1, 3]. Нервная анорексия – серьезное заболевание. От 5 до 17% таких больных умирают [4], причем около 20% из них совершают суицид [5].

Нервная анорексия нередко сочетается с другими формами расстройств приема пищи или трансформируется в них, прежде всего – в нервную булимию. При этом возможна и обратная трансформация. В результате общая распространенность расстройств этого спектра достигает у женщин 5%.

Диагностические критерии

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделены следующие диагностические критерии нервной анорексии [6]:

1. Масса тела сохраняется на уровне как минимум на 15% ниже ожидаемой, а индекс массы тела³ составляет 17,5 или ниже. Для больного в пубертатном возрасте необходимо сделать коррекцию на то, что в период роста пациент не в состоянии набрать необходимый вес.

2. Потеря массы тела вызывается самим пациентом за счет ограничения приема пищи, вызывания рвоты, приема слабительных средств, препаратов, подавляющих аппетит, и/или диуретиков, а также чрезмерных физических упражнений.

3. Искажение образа своего тела принимает специфическую психопатологическую окраску, при которой сохраняется сильный страх перед избыточным весом. Как следствие пациент считает допустимой для себя лишь низкую массу тела.

4. Наличие эндокринных нарушений, в том числе, дисфункций гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, проявляющихся у женщин аме-

³Индекс массы тела рассчитывается по формуле: масса тела (кг) / рост² (м)

нореей (исключение: вагинальные кровотечения на фоне заместительной гормональной терапии), у мужчин – потерей полового влечения и потенции. Могут отмечаться повышение уровня соматотропного гормона (СТГ) и кортизола, изменение периферического метаболизма тиреоидных гормонов, а также аномалии секреции инсулина.

5. В пубертатном возрасте возможна задержка полового созревания (прекращение роста тела, недоразвитие грудных желез и первичная аменорея у девочек, ювенильность гениталий у мальчиков). При выздоровлении пубертатный период может завершаться нормально, но менархе наступает поздно.

Психопатологическая структура

Приведенные диагностические критерии отражают только самые общие и внешние проявления нервной анорексии. Ее клиническую сущность не следует сводить к нарушениям приема пищи и пищевого поведения, как это нередко происходит. Более того, патологическое снижение массы тела при нервной анорексии нельзя отождествлять с попытками обычной косметической коррекции внешности. Ключевая проблема пациента с нервной анорексией – болезненное нарушение восприятия собственного тела, а точнее, телесного образа «Я». Корни этого расстройства находятся в структуре личности и психологических механизмах оценки реальности. Происхождение психических нарушений при нервной анорексии связано как с наследственными факторами, так и с особенностями индивидуального развития и обусловлено сильным влиянием окружающей среды.

Нервная анорексия характеризуется широким спектром нарушений и симптомов, которые проявляются в поведении, потребностно-волевой сфере, мышлении, восприятии, а также в сфере аффектов (рисунок). Большое значение имеет патология личности и самосознания.

Нарушения поведения

В структуре психопатологических нарушений при нервной анорексии прежде всего следует выделить уровень поведения. Наиболее яркими и очевидными симптомами расстройств поведения выступают сознательные ограничения в приеме пищи и жидкости (чрезмерная приверженность какому-либо диетам, ограничения по объему или составу пищи, сокращение частоты питания) или полный отказ от приема пищи. Иногда пациентки для уменьшения чувства голода прибегают к приему химических соединений, подавляющих аппетит. Поскольку к этой категории в первую очередь относятся психостимуляторы, включая тонизирующие смеси, крепкий чай и кофе, то нередко в результате их приема у больных развиваются своеобразные формы аддиктивного поведения.

Подчеркнем: ограничения приема пищи – облигатный признак нервной анорексии. Он выявляется у всех больных, несмотря на нередкие попытки его скрыть или замаскировать. Так, многие пациенты пытаются обосо-

вать свой отказ от приема пищи плохим самочувствием после еды, слабым пищеварением или отсутствием чувства голода. Они связывают строгую диету с подозрением на наличие диабета, якобы имеющейся у них склонностью к запорам, повышенному газообразованию или пищевой аллергией. Тем не менее все эти декларируемые причины не являются главными. Здесь речь идет о неудовлетворенности своим внешним видом и попытках больных противодействовать «полнящим», на их взгляд, эффектам приема пищи.

Вместе с тем встречаются больные, которые придерживаются строгих диетических ограничений вследствие опасений перед полнотой как фактором, неблагоприятным для их здоровья. Сюда относятся случаи так называемой орторексии, когда пациенты сохраняют болезненную убежденность в необходимости придерживаться «правильной» или «специально подобранной» диеты. При этом отмечается несомненная близость к состояниям, известным в психиатрии как «ипохондрия здоровья». По причине более благоприятного соматического прогноза такие расстройства следует отличать от классической нервной анорексии⁴.

Из других нарушений поведения при нервной анорексии назовем попытки больных ускорить метаболизм и увеличить энергетические затраты организма. С этой целью пациентки прибегают к истощающим физическим упражнениям, бегу, стоянию после еды, а также использованию некоторых гормональных и стимулирующих препаратов. Сюда же можно отнести «увлечение» баней и теплой одеждой как средствами, способствующими увеличению потоотделения. Особенно часто такие нарушения поведения встречаются у спортсменов и профессиональных танцовщиц.

Еще одним широко распространенным симптомом нервной анорексии является искусственно вызываемая рвота. Пациенты провоцируют рвотный акт сразу после еды или спустя некоторое время, как только им удается уединиться.

Такая форма поведения нередко отмечается в социальных ситуациях, когда в силу тех или иных обстоятельств пациенты вынуждены принимать пищу совместно с другими людьми. Рвота может индуцироваться механически с помощью безусловного рвотного рефлекса, но нередко, по словам больных, она возникает как бы «непроизвольно» или «по привычке». В таких случаях обычно речь идет о специфических формах психогенной или условно-рефлекторной рвоты. Близким к индуцированной рвоте симптомом является индуцированная диарея и несколько реже диурез. У пациенток с этой симптоматикой вырабатывается устойчивый патологический стиль приема слабительных или мочегонных средств для снижения массы тела. Аналогичным целям служат и практикуемые некоторыми больными «очистительные» промывания желудка или клизмы.

К важным проявлениям поведенческих нарушений при нервной анорексии следует отнести так называемые пищевые эксцессы или пищевые

⁴Большинство подобных случаев соответствует диагнозу «F50.1 Атипичная нервная анорексия» по МКБ-10.

«запой»). Они характеризуются потреблением больших количеств пищи за относительно короткий промежуток времени. В ходе пищевых эксцессов больные не в состоянии произвольно контролировать прием пищи, выбирать продукты. Они поедают их чрезвычайно быстро, как правило, в одиночестве, стараясь скрыть свое поведение от других людей. Возникновение и поддержание пищевых эксцессов не сопряжено с естественным чувством голода. Пациентки описывают свое желание принимать пищу как способ успокоиться, снять напряжение, отвлечься, «заесть» тревогу или недовольство. У некоторых начало эксцесса провоцируется желанием вознаградить себя или отдохнуть. Часто причиной пищевых эксцессов выступает психологическая фиксация на вопросах, связанных с едой, а также неспособность справиться с желанием поесть, постоянная скука [7]. Пищевые эксцессы, как правило, сопровождаются тяжелыми эмоциональными переживаниями. После очередного эпизода «запоя» пациентки испытывают к себе презрение, отмечают сильную подавленность, возникновение чувства вины и даже суицидальных мыслей. Обычно пищевые эксцессы не связаны с рвотой, приемом слабительных средств и усиленной физической активностью. Однако их могут провоцировать стрессовые события. Часто подобные состояния развиваются перед сном или во время ночных пробуждений и чрезвычайно редко в состоянии активности и полного бодрствования. Важным элементом пищевых эксцессов выступает определенное сужение сознания с абсорбцией, деперсонализационно-дереализационными явлениями и даже амнезиями. Все это указывает на диссоциативный характер феномена и его тесную связь с хроническим психическим стрессом.

Пищевые эксцессы не являются обязательным компонентом нервной анорексии. Вместе с тем этот поведенческий синдром указывает на общность патогенеза нервной анорексии и булимии и отражает нарушение важных психофизиологических механизмов, обеспечивающих взаимодействие метаболических процессов и поведения. Подтверждением тому служит возникновение пищевых эксцессов у исходно здоровых лиц, подвергавшихся голоданию [8]. Наличие пищевых эксцессов при нервной анорексии может свидетельствовать о неблагоприятном течении заболевания, либо о его трансформации в булимию.

Нарушения поведения при анорексии представляют собой проявление патологического личностного стиля. Для него характерен контроль над субъективным психическим состоянием, который достигается посредством ограничения приема пищи, ускорения метаболизма и усиления эвакуаторных функций желудочно-кишечного тракта. У больных нервной анорексией выделяют две разновидности поведенческого стиля: ограничительную и очистительную. При первом варианте в поведении пациентов преобладают действия, направленные на ограничение приема пищи по объему и энергетической ценности, при втором варианте – на вызывание рвоты, диареи и на усиленный расход энергии. Очистительный вариант нервной анорексии обычно имеет более тяжелое течение и сопровождается более выраженными

ми и быстро наступающими соматическими осложнениями, а также более глубокими психопатологическими расстройствами в виде тревоги, депрессии и патологии личности.

У больных нервной анорексией могут наблюдаться нарушения поведения, носящие викарный, гиперкомпенсаторный или предрасполагающий характер, и которые можно описать как условно взаимосвязанные с анорексией. Прежде всего, к ним следует причислить дисфункциональные внутрисемейные и межличностные стереотипы взаимоотношений. Встречаются также такие относительно неспецифические патологические формы поведения, как разнообразные аддикции, kleптомания, эксплозивность, сексуальные нарушения, компульсии, ипохондрия и др. Для многих больных нервной анорексией характерен психофизический инфантилизм с задержкой сексуального развития и формирования полоролевой идентичности. Часто встречается повышенная взрывчатость и конфликтность, нередко отмечается развитие поведенческих аддикций (в особенности связанных с физическими упражнениями).

Нарушения потребностно-волевой сферы

При описании нарушений в потребностно-волевой сфере у больных нервной анорексией выделяют первичные инстинктивные нарушения и вторичные нарушения социально-психологических потребностей. Считается, что инстинктивные потребности у больных нервной анорексией не нарушаются. Они только искажаются за счет глубоких изменений в сфере вторичных психосоциальных потребностей. В частности, голодание у больных анорексией обусловлено не отсутствием витальной потребности в пище и жидкости, а ее вторичной трансформацией за счет усиления потребности в безопасности и принятии социальным окружением. Отсюда у таких пациентов, особенно на начальных стадиях формирования расстройства отмечается повышенное стремление следовать идеализированным социальным стандартам красоты, а также чрезмерное внимание к физиологическим функциям и соматическому здоровью.

Важно подчеркнуть, что во многих клинических ситуациях у пациентов с нервной анорексией наблюдается усиление пищевой потребности, которое блокируется еще большим конкурирующим усилением других потребностей. При этом усиление голода обычно выражается не прямо, а трансформируется в иные смещенные виды деятельности. В качестве примера назовем склонность больных «закармливать» родственников, а также домашних животных [9]. Деятельность, связанная с диетологией и поддержанием «здорового образа жизни», для многих больных нервной анорексией становится в жизни определяющей.

Усиление потребностей в безопасности и принятии социальным окружением обычно проявляется в своеобразном стиле поведения, который характеризуется настороженной недоверчивостью, эмоциональной отстраненностью и в то же время – несамостоятельностью, стремлением к одобре-

нию, поиском психологической защиты и поддержки. У этих больных можно наблюдать избирательно повышенную психологическую открытость, а также тенденции к психологическому симбиозу и идеализации. При этом часто отмечается негативное отношение к близким и окружающим, склонность к импульсивным реакциям протеста, отказа и обвинения, обесценивание и осуждение ранее идеализированных фигур.

Многим пациентам с нервной анорексией свойственна выраженная психологическая незрелость, проявляющаяся в запаздывании созревания целого ряда потребностей и побуждений. В результате страдает не только формирование сбалансированного отношения к реальности, но и овладение социально приемлемыми способами достижения жизненных целей. Все это сочетается с обостренной чувствительностью и неудовлетворенностью, возрастанием общего эмоционального напряжения.

Патология влечений при нервной анорексии клинически проявляется расстройствами личности. Нарушения в потребностно-волевой сфере могут также проявляться в форме злоупотребления алкоголем (14-19% больных) и психоактивными веществами (6-14% больных). При этом химические зависимости особенно часто отмечаются у пациентов с очистительным вариантом анорексии и пищевыми эксцессами [10]. Кроме того, у пациентов с анорексией повышен уровень агрессивности [11]; более 16% пациентов с этим диагнозом совершали попытки суицида [12]. Установлена связь между анорексией и снижением сексуального влечения [13, 14, 15]. Часто нервная анорексия сочетается с трихотилломанией, клептоманией. У ряда пациентов отмечается повышенная склонность к курению, употреблению кофеина и шоколада.

Нарушения мышления и восприятия

Важнейшим компонентом психопатологического состояния больных нервной анорексией являются когнитивные расстройства, центральным из которых считается синдром дисморфомании [9]. Этот синдром представляет собой сочетание искаженного восприятия собственного тела с идеаторной продукцией в виде сверхценных или навязчивых идей уродства. У ряда таких пациенток отмечаются серьезные нарушения способности к эмпатии, во многих случаях наблюдается пониженная способность к распознаванию чувств. Перечисленные симптомы нередко сопровождаются тревогой или стойким психологическим напряжением.

Дисморфоманические проявления при анорексии имеют два основных варианта. Первый вариант – сверхценная анорексия – характеризуется стойкой убежденностью пациентки в наличии физического несовершенства и сопровождается насыщенным аффектом напряжения, недовольства, а также неприятием малейших попыток разубеждения со стороны. Второй вариант – обсессивная анорексия – определяется постоянными сомнениями и колебаниями пациентки в отношении правильности своего поведения. У многих возникает чувство болезни и частичное осознание патологиче-

ского характера присущего им стиля поведения. Отношение к ограничению приема пищи носит характер тревожных колебаний. Время от времени варианты переходят друг в друга, но первый вариант оказывается более устойчивым и одновременно более неблагоприятным в прогностическом отношении.

Причиной стойкой убежденности пациенток в наличии у них избыточно-го веса или неправильного распределения жировой ткани является несоответствие реальности внутреннего образа или формы тела. Эти нарушения, по всей видимости, обусловлены особой функциональной организацией когнитивной сферы, характеризующейся недостаточной дифференциацией и подвижностью систем репрезентации смысловых конструкторов, а также повышенной склонностью к диссоциативным состояниям [16]. В частности, некоторые исследователи связывают неприятие своего тела у больных анорексией с их неспособностью адаптировать систему оценок образа своего тела к его изменяющейся конфигурации в период пубертата и юности [17].

Исследования когнитивных нарушений при нервной анорексии в настоящее время проводятся в двух направлениях. Первое из них – нейрокогнитивное, оно базируется на нейропсихологической методологии и ориентировано на поиск взаимосвязей между когнитивными дисфункциями и топическими или системно-структурными нарушениями в деятельности мозга. Второе направление можно обозначить как когнитивно-личностное. Оно ориентируется на рассмотрение универсальных психологических закономерностей и стилей познавательной деятельности личности в целом. При нервной анорексии отмечаются разнообразные нейрокогнитивные нарушения, обычно имеющие легкую или умеренную степень выраженности. К ним относятся несбалансированность внимания и оценок, дефицит мышления и памяти, недостаточная когнитивная гибкость и др. Эти нарушения могут создавать основу для характерного когнитивного сдвига, в результате которого у больных формируется предвзятое отношение к проблемам внешности и приема пищи. Вместе с тем нейрокогнитивный подход не дает ответа на происхождение когнитивного сдвига при нервной анорексии, а только описывает условия, предрасполагающие к его возникновению [18].

Между тем клинический опыт свидетельствует, что больные нервной анорексией значительную часть времени погружены в мысли и переживания, связанные с контролем над приемом пищи, весом и формой тела. Для объяснения этого феномена в рамках когнитивно-личностного направления используется понятие когнитивной схемы, которая определяет характер отбираемой индивидуумом информации и ее субъективную интерпретацию. Как показывают клинические и экспериментально-психологические исследования, у больных нервной анорексией происходит формирование дисфункциональной когнитивной схемы. Под ее влиянием самооценка, идентичность и построение деятельности начинают определяться совокупностью отношений к пище, весу и форме тела [19]. Такая схема существен-

но обедняет Я-концепцию и придает ей дисгармоничную направленность. Сохранению дисфункциональной когнитивной схемы способствуют два механизма. Один из них – механизм патологических руминаций (стереотипно повторяющиеся мысли, связанные с предметом озабоченности, возникновение которых не вызвано объективными требованиями ситуации и не способствует продуктивному разрешению имеющихся проблем) [20]. Второй – это избегание переживаний (активное обесценивание нежелательных мыслей, чувств и телесных ощущений, а также усилий по контролю над ними) [21].

При нервной анорексии имеют место оба психологических механизма, причем складывается впечатление, что на клиническом уровне механизм руминаций преобладает при обсессивной форме анорексии, а избегания переживаний – при сверхценной. С учетом сказанного, лечение данного расстройства должно быть нацелено на поиск способов «выхода» из дисфункциональной когнитивной схемы [22].

Нарушения эмоциональной регуляции

Большую роль в возникновении и поддержании дисфункциональных психологических механизмов при нервной анорексии играют нарушения эмоциональной регуляции, которые обычно имеют место при разнообразных синдромах аффективных расстройств.

По данным литературы, нервная анорексия в 20-89% случаев сочетается с большим депрессивным расстройством, а в 55-60% – с тревожными расстройствами [23, 24, 25, 26]. Частота коморбидности нервной анорексии с биполярным расстройством также повышена [27]. В сравнении со здоровыми лицами у пациентов с нервной анорексией существенно чаще выявляются генерализованное тревожное расстройство детского возраста, сепарационная тревога, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство [28]. Родственники больных анорексией достоверно чаще страдают тревожными расстройствами, чем в среднем в популяции [29]. Тревожные расстройства рассматриваются как фактор риска развития нервной анорексии: так, наличие обсессивно-компульсивного расстройства в подростковом возрасте с высокой достоверностью позволяет предсказать развитие нервной анорексии к 30 годам [30]. Все это позволяет отнести нервную анорексию к спектру обсессивно-компульсивных расстройств [31].

Существуют несомненные феноменологические отличия между депрессивными состояниями при нервной анорексии и классическими депрессивными состояниями. В частности, депрессия при нервной анорексии характеризуется большей выраженностью враждебности и тревоги, чем при большом депрессивном расстройстве. Несмотря на очевидную связь между расстройствами тревожно-депрессивного круга и расстройствами приема пищи, назначение антидепрессантов при лечении депрессии у больных нервной анорексией зачастую не дает существенного клинического эффек-

та. Это заставляет задуматься о том, что патогенетические пути формирования депрессии при анорексии и аффективных расстройствах различны. Возникновение депрессии при анорексии можно объяснить влиянием физического состояния и голодания на настроение, однако определенных и однозначных данных, подтверждающих это предположение, пока нет. Имеющаяся же информация противоречива и не позволяет прийти к каким-либо конкретным заключениям [32].

Таким образом, при нервной анорексии речь идет не о простом сочетании аффективных расстройств с расстройствами приема пищи, а о прерогативно присущих таким пациентам нарушениях в сфере регуляции аффекта. Важным их проявлением служит характерная для больных анорексией алекситимия, то есть нарушение способности распознавать, выражать и обозначать как собственные эмоциональные состояния, так и эмоции окружающих [33]. Экспериментально было подтверждено, что больные нервной анорексией распознают социальные эмоции хуже здоровых лиц. При этом выраженность алекситимии оказывает негативное влияние на терапевтический прогноз заболевания [34]. Клиницистами давно замечено, что при нервной анорексии блокируются эмоции гнева и отвращения.

В этом отношении такие пациенты напоминают больных аутизмом, шизофренией и депрессией [35].

С учетом сказанного резонно допустить, что нарушения эмоциональной регуляции у больных, предрасположенных к нервной анорексии, способствуют возникновению депрессии. В свою очередь, это может создавать условия для нарушений социального познания и формирования характерной для нервной анорексии неадекватной когнитивной схемы.

Расстройства личности и самосознания

По данным систематических исследований, у 20-50% пациентов с анорексией обнаруживаются явные или вероятные расстройства личности. При этом при ограничительном варианте анорексии чаще отмечается обсессивно-компульсивный тип расстройств личности (в 22% случаев), тогда как при очистительном варианте – пограничный (у 25% больных) [36]. Вместе с тем отнюдь не все пациенты с нервной анорексией страдают развернутыми расстройствами личности. В этом отношении ключевую роль играют отдельные личностные особенности, которые делают индивидуума психологически повышено уязвимым. Среди таких личностных черт, присущих больным нервной анорексией, следует назвать перфекционизм – склонность устанавливать нереалистично завышенные стандарты и стремиться к их достижению вопреки неблагоприятным последствиям [37]. Высокая степень перфекционизма сохраняется у пациентов с нервной анорексией даже после восстановления нормальной массы тела.

Для больных нервной анорексией характерны также такие обсессивно-компульсивные черты личности, как склонность к сомнениям, пере проверкам, потребность в симметрии и точность. Ретроспективный анализ

данных взрослых пациенток с нервной анорексией и булимией показал, что наличие в детском возрасте обсессивно-компульсивных проявлений позволяет предсказать возникновение нервной анорексии в подростковом и юношеском возрасте [38].

К другим характерным для больных нервной анорексией личностным особенностям относятся нарциссизм, социотропность и автономия. Нарциссизм отражает патологическую озабоченность своим внешним видом и впечатлением, производимым на окружающих. Социотропность характеризуется потребностью быть принятым и получать одобрение социальной среды. Автономия проявляется независимостью, контролем и стремлением к достижениям [39]. Несмотря на очевидную противоречивость, нарциссизм, социотропность и автономия специфическим образом сочетаются у многих пациентов с нервной анорексией. В результате личностный портрет таких больных определяется стремлением демонстрировать собственную исключительность, игнорируя требования реальности, добиваться восхищения и принятия со стороны окружающих.

Названные личностные черты с постоянством отмечаются у больных анорексией, однако специфику этому расстройству все же придают особенности направленности личности (как совокупности доминирующих мотивов поведения), а также преобладающие механизмы идентификации, характеризующиеся ориентацией на внешние телесные проявления и соответствие социальным стандартам. Нозологически специфичная для нервной анорексии направленность на самоконтроль в сфере приема пищи, не критичное отношение к собственному телесному образу, нарушения коммуникации и неадекватная регуляция аффекта указывают на ведущую роль при этом расстройстве глубоких когнитивных сдвигов. Именно они, исходя из имеющихся сегодня научных представлений, очевидно, затрагивают ряд сопряженных областей психики, к которым относятся исполнительные функции, социальное познание и самосознание. Конкретизация этих представлений, выделение соответствующих когнитивных личностных стилей и соотнесение их с имеющимися психопатологическими категориями имеет большое значение как для совершенствования диагностики нервной анорексии, так и для разработки адекватных методов терапии.

Дифференциальная диагностика

Нервную анорексию необходимо различать с другими психическими расстройствами, в первую очередь с депрессией, которая может сопровождаться отказом от еды, резким снижением массы тела и эндокринными нарушениями. Однако при депрессии отсутствует искажение образа тела, форсированная рвота и стремление к чрезмерным физическим упражнениям. У пациенток с депрессией, как правило, сохраняется стремление преодолеть отсутствие аппетита, тошноту и запоры.

Нервная анорексия нередко сочетается с большой депрессией и тревожными расстройствами. Симптоматика этого заболевания может встре-

чаться при шизофрении и шизотипическом расстройстве. Анорексия часто развивается на фоне нарушений индивидуального развития и расстройств личности, которые могут существенно ухудшать прогноз общего состояния.

Дифференциация этого состояния осуществляется на основании изучения анамнеза и особенностей клинической картины, при этом большое значение имеют причины психосоциальной декомпенсации, наличие бредовых идей, галлюцинаций, сложная динамика индивидуального психологического развития, фазность и выраженность аффективных нарушений. Важно также иметь в виду, что многие из перечисленных расстройств имеют с нервной анорексией ряд общих звеньев патогенеза. В таких случаях оправдан диагноз сочетанного расстройства. Например, при шизофрении нервная анорексия может рассматриваться как дополнительный или сопутствующий синдром.

Этиопатогенез

В последние годы наиболее широкое распространение получила полиэтиологическая модель возникновения анорексии. Специальные расчеты показывают, что более половины риска по этому заболеванию определяется наследственными факторами [3]. Наряду с ними большое значение придается социальным, культурным и семейным факторам. Немаловажное место занимают стрессовые события, а также распространение через массмедиа неадекватных стереотипов красоты.

Одна из распространенных точек зрения на нервную анорексию связывает ее с гипоталамической дисфункцией. Эта гипотеза подтверждается тем, что у многих пациенток на фоне уменьшения массы тела отмечают нарушения менструального цикла, а его восстановление наступает вслед за нормализацией массы тела. Возобновление менструаций ассоциируется с отчетливым психологическим улучшением на фоне нормализации массы тела.

В ходе нескольких исследований показано, что в генезе нервной анорексии большую роль играют центральные нейрогормональные и нейромедиаторные механизмы, взаимодействие между которыми разворачивается на уровне ядер гипоталамуса и других подкорковых структур [37, 40, 41, 42]. Эти структуры участвуют в регуляции аппетита, метаболизма, нейробиологических процессов и функциональных систем, определяющих поведение и тесно связанных с когнитивным контролем над приемом пищи. Вместе с тем многие из нейрогормональных эффектов, фиксируемых у больных нервной анорексией, воспроизводятся в условиях экспериментального голодания у здоровых людей (см. таблицу). Это свидетельствует о том, что не следует переоценивать роль собственно биологических механизмов патогенеза анорексии. Скорее всего, значительная часть нейроэндокринных сдвигов, регистрируемых у этой категории пациентов, имеет вторичный характер, производный от функциональных изменений на более высоких

уровнях центральной нервной системы, а также в рамках психосоциальных систем.

Для понимания природы нарушений влечений при нервной анорексии необходимо учитывать, что пищевая потребность является результатом взаимодействия множества различных нейрохимических, физиологических и психосоциальных процессов. Потребность в приеме пищи поддерживается целым рядом психологических и физиологических механизмов, например, условно-рефлекторной реактивностью на вид, запах и вкус пищи. Важнейшими регуляторами приема пищи выступают социальные детерминанты в форме традиций и социальных норм. Большую роль играют метаболические и гормональные изменения, обусловленные биологическими ритмами, физической активностью и приемом пищи. Указанные процессы, преломляясь в деятельности разнообразных функциональных систем мозга, создают основу биологической регуляции поведения, ассоциированного с поиском и потреблением пищи и жидкости.

Нейрохимические сигналы, активирующие пищевое поведение, могут быть сопряжены с широким спектром окислительных реакций, изменениями доступности глюкозы крови, уровнем нейротрансмиттеров мозга (нейропептид Y и др.). Очевидно, что значимую функцию в этих процессах выполняют лептин и грелиновая система [43].

В качестве возможных нейрохимических звеньев патогенеза нервной анорексии рассматривают генетически обусловленный дефицит ряда нейромедиаторов, в частности, дофамина. Немаловажное значение могут иметь также нарушения в системах мускариновых, меланиновых, кортикотропин-рилизинговых и каннабиноидных рецепторов [40]. Существенное место в патогенезе данного расстройства могут занимать опиоидные системы мозга, а также соматотропный гормон и гонадотропины [41].

На формирование нервной анорексии оказывают влияние изменения функционального состояния серотониновых систем мозга, в результате которых происходят характерные для этого расстройства нарушения аппетита и настроения. При этом, как показывают нейровизуализационные исследования с использованием специфических серотониновых лигандов, нарушения серотониновой передачи отмечаются не только в период обострения заболевания, но и после выздоровления [44].

Последние нейровизуализационные исследования свидетельствуют об участии в патогенезе нервной анорексии вкусовых центров мозга, включающих переднюю область островка и полосатого тела [42]. Это указывает на то, что при анорексии происходит нарушение таких механизмов формирования аппетита, как сенсорные, интероцептивные механизмы и механизмы вознаграждения.

Доминирующая точка зрения на этиопатогез нервной анорексии сводится к представлениям о том, что это расстройство возникает в рамках континуума расстройств приема пищи, на одном крае которого находится собственно нервная анорексия, а на другом – нервная булимия. Эти состо-

яния могут переходить друг в друга, поскольку их психопатологические и нейрофизиологические механизмы чрезвычайно близки. Это объясняется тем, что при всей сложности процессов регуляции прием пищи является одной из форм автоматизированного (инстинктивного) поведения, которое лишь частично находится под субъективным контролем. Важно отметить, что автоматизированное поведение появляется спонтанно и продолжается до тех пор, пока имеется пища, или пока человек осознанно его не прекратит [45]. При этом контроль над приемом пищи и его осознанное ограничение вызывают существенное снижение психологических ресурсов вследствие перенапряжения волевых, когнитивных и эмоциональных процессов [46].

В результате генез нервной анорексии тесно сопряжен с нарушением психологических механизмов, интегрирующих деятельность и поведение через восприятие своего образа и самоопределение личности. В основе этого нарушения – недостаточная эмоционально-когнитивная дифференциация, не позволяющая преодолеть беспомощность и зависимость от окружения. Слабое развитие навыков совладания порождает невысокую стрессоустойчивость, что препятствует развитию и стабилизации самосознания.

Заключение

Представления о нервной анорексии за последнее время существенно обогатились. Были выделены различные варианты и формы этого расстройства, а также продемонстрирована тенденция к их взаимному переходу и высокая коморбидность с другими психическими расстройствами. Было показано, что в возникновении нервной анорексии большую роль играют наследственные факторы, и что это расстройство тесно сопряжено с нарушениями индивидуального психического развития. При этом повышенная психопатологическая уязвимость создает условия для обостренного реагирования предрасположенных лиц на отклонения в характере воспитания. Результатом этого является формирование специфической структуры личности, противоречиво сочетающей нарушения образа «Я», идентичности, перфекционизм, импульсивность, потребность в автономии и признании. Расстройства личности и поведения, выражающиеся в патологическом контроле над весом, отражают глубокие когнитивные сдвиги, связанные с аномалиями психосоциального развития таких пациенток. Недостаточная когнитивно-личностная дифференциация больных нервной анорексией тесно сопряжена с широким спектром психоэндокринных нарушений, этиопатогенетическое значение которых не вызывает сомнения. Однако конкретная роль указанных нарушений во многом остается неясной.

Литература

1. Smink FR, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(4):406–14.

2. Willi J, Giacometti G, Limacher B. Update on the epidemiology of anorexia nervosa in a defined region of Switzerland. *Am J Psychiatry*.1990;147(11):1514–7.
3. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(3):305–12.
4. Ratnasuriya RH, Eisler I, Szmukler GI, Russell GF. Anorexia nervosa: outcome and prognostic factors after 20 years. *Br J Psychiatry*.1991;158:495–502.
5. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(7):724–31.
6. Всемирная организация здравоохранения.Международная классификация болезней (10-й пересмотр): Классификация психических и поведенческих расстройств: Клинические описания и указания по диагностике. Пер. на рус. яз. СПб.: АДИС; 1994. 300 с. (World Health Organization. International Classification of Diseases (10th revision). Mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Saint Petersburg: ADIS; 1994. 300 p. Russian).
7. Polivy J, Zeitlin SB, Herman CP, Beal AL. Foodrestriction and binge eating: a study of former prisoners of war. *J Abnorm Psychol*.1994;103(2):409–11.
8. Laessle RG, Platte P, Schweiger U, Pirke KM. Biological and psychological correlates of intermittent dieting behavior in young women. A model for bulimia nervosa. *Physiol Behav*.1996;60(1):1–5.
9. Коркина М, Цивилько М, Марилов В. Нервная анорексия. М.: Медицина; 1986. 176 с. (Korkina M, Tsivil'ko M, Marilov V. Anorexia nervosa. Moscow: Meditsina; 1986. 176 p. Russian).
10. Root TL, Pinheiro AP, Thornton L, Strober M, Fernandez-Aranda F, Brandt H, Crawford S, Fichter MM, Halmi KA, Johnson C, Kaplan AS, Klump KL, La Via M, Mitchell J, Woodside DB, Rotondo A, Berrettini WH, Kaye WH, Bulik CM. Substance use disorders in women with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2010;43(1):14–21.
11. Zalar B, Weber U, Serneck K. Aggression and impulsivity with impulsive behaviours in patients with purgative anorexia and bulimia nervosa. *Psychiatr Danub*. 2011;23(1):27–33.
12. Bulik CM, Thornton L, Pinheiro AP, Plotnicov K, Klump KL, Brandt H, Crawford S, Fichter MM, Halmi KA, Johnson C, Kaplan AS, Mitchell J, Nutzinger D, Strober M, Treasure J, Woodside DB, Berrettini WH, Kaye WH. Suicide attempts in anorexia nervosa. *Psychosom Med*. 2008; 70 (3): 378–83.
13. Ehrensing RH, Weitzman EL. The mother-daughter relationship in anorexia nervosa. *Psychosom Med*. 1970;32(2):201–8.
14. Tuiten A, Panhuysen G, Everaerd W, Koppeschaar H, Krabbe P, Zelissen P. The paradoxical nature of sexuality in anorexia nervosa. *J Sex Marital Ther*. 1993;19(4):259–75.
15. Morgan JF, Lacey JH, Reid F. Anorexia nervosa: changes in sexuality during weight restoration. *Psychosom Med*. 1999;61(4):541–5.

16. Stein KF, Corte C. The identity impairment model: a longitudinal study of self-schemas as predictors of disordered eating behaviors. *Nurs Res.* 2008;57(3):182–90.
17. Guardia D, Conversy L, Jardri R, Lafargue G, Thomas P, Dodin V, Cottencin O, Luyat M. Imagining one's own and someone else's body actions: dissociation in anorexia nervosa. *PLoS One.* 2012;7(8): e43241.
18. Jáuregui-Lobera I. Neuropsychology of eating disorders: 1995–2012. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013; 9: 415–30.
19. Rawal A, Park RJ, Williams JM. Rumination, experiential avoidance, and dysfunctional thinking in eating disorders. *Behav Res Ther.* 2010;48(9):851–9.
20. Martin L, Tesser A. Some ruminative thoughts. In: Wyer R, editor. *Advances in social cognition.* Volume 9. 1996. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates. p. 1–48.
21. Hayes SC, Wilson KG, Gifford EV, Follette VM, Strosahl K. Experimental avoidance and behavioral disorders: a functional dimensional approach to diagnosis and treatment. *J Consult Clin Psychol.* 1996; 64(6): 1152–68.
22. Teasdale J, Barnard P. *Affect cognition and change: Re-modelling depressive thought.* Hove: Psychology Press; 1995. 285 p.23. Wentz E, Gillberg IC, Anckarsäter H, Gillberg C, Råstam M. Adolescent-onset anorexia nervosa: 18-year outcome. *Br J Psychiatry.* 2009;194(2):168–74.
24. Godart NT, Flament MF, Perdereau F, Jeammet P. Comorbidity between eating disorders and anxiety disorders: a review. *Int J Eat Disord.* 2002;32(3):253–70.
25. Herzog DB. Are anorexic and bulimic patients depressed? *Am J Psychiatry.* 1984;141(12):1594–7.
26. Fornari V, Kaplan M, Sandberg D, Matthews M, Skolnick N, Katz J. Depressive and anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord.* 1992; 12: 21–9.
27. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG Jr, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry.* 2007;61(3):348–58.
28. Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL, Joyce PR. Eating disorders and antecedent anxiety disorders: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand.* 1997;96(2):101–7.
29. Perdereau F, Faucher S, Wallier J, Vibert S, Godart N. Family history of anxiety and mood disorders in anorexia nervosa: review of the literature. *Eat Weight Disord.* 2008;13(1): 1–13.
30. Buckner JD, Silgado J, Lewinsohn PM. Delineation of differential temporal relations between specific eating and anxiety disorders. *J Psychiatr Res.* 2010;44(12):781–7.
31. Hollander E, Wong CM. Obsessive-compulsive spectrum disorders. *J Clin Psychiatry.* 1995;56 Suppl 4:3–6.
32. Mattar L, Huas C, Duclos J, Apfel A, Godart N. Relationship between malnutrition and depression or anxiety in Anorexia Nervosa: a critical review of the literature. *J Affect Disord.* 2011;132(3):311–8.

33. Старостина ЕГ, Тейлор ГД, Квилти ЛК, Бобров АЕ, Мошняга ЕН, Пузырева НВ, Боброва МА, Ивашкина МГ, Кривчикова МН, Шаврикова ЕП, Бэгби РМ. Торонтская шкала алекситимии (20 пунктов): валидизация русскоязычной версии на выборке терапевтических больных. Социальная и клиническая психиатрия. 2010;(4):31–8. (Starostina EG, Taylor GD, Quilty LK, Bobrov AE, Moshnyaga EN, Puzyreva NV, Bobrova MA, Ivashkina MG, Krivchikova MN, Shavrikova EP, Bagby RM. A new 20-item version of the Toronto Alexithymia Scale: validation of the Russian language translation in a sample of medical patients. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2010;(4):31–8. Russian).
34. Pinna F, Sanna L, Carpiniello B. Alexithymia in eating disorders: therapeutic implications. *Psychol Res Behav Manag*. 2014;8:1–15.
35. Harrison A, Sullivan S, Tchanturia K, Treasure J. Emotional functioning in eating disorders: attentional bias, emotion recognition and emotion regulation. *Psychol Med*. 2010;40(11):1887–97.
36. Sansone RA, Sansone LA. Personality pathology and its influence on eating disorders. *Innov Clin Neurosci*. 2011;8(3):14–8.
37. Halmi K. Eating Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 7th edition on CD-ROM. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
38. Anderlueh MB, Tchanturia K, Rabe-Hesketh S, Treasure J. Childhood obsessive-compulsive personality traits in adult women with eating disorders: defining a broader eating disorder phenotype. *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):242–7.
39. Cassin SE, von Ranson KM. Personality and eating disorders: a decade in review. *Clin Psychol Rev*. 2005;25(7):895–916.
40. Avraham Y, Dagon Y, Magen I, Berry EM. Models of Anorexia. *Drug Discovery Today: Disease Models*. 2005;2:197–204.
41. Hasan TF, Hasan H. Anorexia nervosa: a unified neurological perspective. *Int J Med Sci*. 2011;8(8):679–703.
42. Kaye WH, Wagner A, Fudge JL, Paulus M. Neurocircuitry of eating disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;6:37–57.
43. Solomou S, Korbonits M. The role of ghrelin in weight-regulation disorders: Implications in clinical practice. *Hormones (Athens)*. 2014;13(4):458–75.
44. Bailer UF, Kaye WH. Serotonin: imaging findings in eating disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;6:59–79.
45. Cohen D, Farley TA. Eating as an automatic behavior. *Prev Chronic Dis*. 2008;5(1): A23.
46. Baumeister RF, Bratslavsky E, Muraven M, Tice DM. Ego depletion: is the active self a limited resource? *J Pers Soc Psychol*. 1998;74(5):1252–65.

Структура психопатологических нарушений при нервной анорексии



Таблица.

Нейроэндокринные изменения при нервной анорексии и экспериментальном голодании (Адаптировано по [37])

Гормоны	Уровни гормонов	
	Нервная анорексия	Экспериментальное голодание
Кортикотропин-релизинг-гормон	Повышен	Повышен
Кортизол плазмы	Слегка повышен	Слегка повышен
Суточные колебания кортизола	Сглажены	Сглажены
Лютеинизирующий гормон	Снижен	Снижен
Фолликулостимулирующий гормон	Снижен	Снижен
Гормон роста	Нарушена регуляция секреции. Повышен базальный уровень и отмечается ограниченный ответ на фармакологические нагрузки	Нарушена регуляция секреции.
Тироксин (Т4)	Нормальный или слегка пониженный	Нормальный или слегка пониженный
Триодтиронин (Т3)	Слегка пониженный	Слегка пониженный
Тиреотропин-стимулирующий гормон (ТСТ)	Нормальный	Нормальный
ТСТ ответ на введение тиреотропин-релизинг-гормона	Отсроченный или сглаженный	Отсроченный или сглаженный
Инсулин	Отсроченная секреция	—
Серотонин	Повышение функции при восстановлении веса	—
Норадреналин	Сниженный оборот	Сниженный оборот
Дофамин	Сглаженный ответ на фармакологические пробы	—

