

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ПСИХОНЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИИ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Под общей редакцией проф. Л.Н. Горобец и проф. И.В. Доровских

2-е издание, дополненное

Подольск
ПФОР
2022

УДК 616.4+616.89
ББК 54.15/56.14

Все права защищены. Материалы, представленные в данном сборнике, не могут быть воспроизведены в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

*Авторы выражают благодарность за финансовую поддержку
Центру внедрения медицинских технологий «Федерал»
в лице председателя правления Широкого Владимира Евгеньевича*

Рецензент:

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

Современные достижения психонейроэндокринологии: от теории к практике / Под общ. ред. проф. Л.Н. Горобец, проф. И.В. Доровских. – 2-е изд., доп. – Подольск: ОАО «ПФОР», 2022. – 544 с.: ил.

ISBN 978-5-7151-0572-2

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, психоэндокринологов, психотерапевтов, эндокринологов, неврологов, нейрохирургов и врачей общей практики.

УДК 616.4+616.89
ББК 54.15/56.14

*Полный вариант сборника научных работ со списками литературы
представлен на сайте: <https://prodorovskih.ru>*

ISBN 978-5-7151-0572-2

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Авторский коллектив	10
Предисловие	11
Раздел 1. Введение	12
Исторические аспекты и современный этап развития психонейроэндокринологии Горобец Л.Н., Литвинов А.В.	12
Раздел 2. Психические расстройства при нейроэндокринных заболеваниях	23
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.	23
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.	40
Психические расстройства у больных акромегалией Бобров А.Е., Старостина Е.Г., Александрова М.М.	56
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.	68
Диабетическая полиневропатия Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В., Волченкова Т.В.	77
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.	99
Современные представления о клинико-психопатологических и нейроэндокринных особенностях депрессий менопаузального перехода и ранней постменопаузы. Часть 1. А.А. Ахмедова, Л.Н. Горобец	107
Современные представления о клинико-психопатологических и нейроэндокринных особенностях депрессий менопаузального перехода и ранней постменопаузы. Часть 2. А.А. Ахмедова, Л.Н. Горобец	123
Раздел 3. Нейроэндокринные дисфункции у больных с психическими расстройствами	136
Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция Горобец Л.Н., Мазо Г.Э.	136
Новые стратегии коррекции нежелательных нейроэндокринных явлений психофармакотерапии Доровских И.В., Шайдеггер Ю.М., Павлова Т.А., Танкова О.И.	157

Карипразин – современный антипсихотик с благоприятным нейроэндокринным профилем Доровских И.В., Павлова Т.А., Шайдеггер Ю.М.	175
Карипразин: нейроэндокринные и метаболические аспекты переносимости у больных с психическими расстройствами Горобец Л.Н., Литвинов А.В.	183
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.	203
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.	227
Роль нейролептического ожирения в формировании гипогонадизма у пациентов с параноидной шизофренией Буланов В.С., Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Василенко Л.М.	244
Нейроэндокринный саногенез при длительной психофармакотерапии: предикторы и основные механизмы. Доровских И.В., Павлова Т.А., Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Буланов В.С., Гамдуллаев С.К.	256
Особенности секреции пролактина у больных с хронической шизофренией. Горобец Л.Н., Доровских И.В., Литвинов А.В., Буланов В.С., Гамдуллаев С.К., Павлова Т.А.	270
Динамика уровней гормонов тиреоидной оси у больных с расстройствами аффективного спектра в процессе терапии венлафаксином Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В., Василенко Л.М., Ахмедова А.А.	280
Динамика уровней кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата у больных с расстройствами аффективного спектра в процессе терапии венлафаксином Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В.	290
Нейроэндокринная безопасность современных антидепрессантов, как - предиктор высокой приверженности к психофармакотерапии Доровских И.В., Павлова Т.А., Горобец Л.Н., Шайдеггер Ю.М.	303
Риск развития гиперпролактинемии при применении венлафаксина у пациентов с аффективными расстройствами Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Павлова Т.А.	321
Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения. Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Незнанов Н.Г.	333
Факторы риска фармакогенной прибавки веса у пациентов с аффективным расстройством Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Незнанов Н.Г. ..	358
Патофизиологические механизмы формирования депрессии: фокус на грелин. Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В.	372
К вопросу о возможности оценки лабораторных показателей в объективной диагностике депрессивных расстройств. Шамрей В.К., Курасов Е.С., Зобин Я.С.	386

Стратегия аугментации как один из видов комбинированной терапии у больных с депрессивными расстройствами (литий и тиреоидные гормоны). Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. 395

Метаболические показатели у пациентов с паническим расстройством при монотерапии пароксетином, кломипрамином и сочетанной терапии пароксетином с перициaziном Павлова Т.А., Горобец Л.Н., Доровских И.В., Маджанова Е.Р. 416

Динамика показателей липидного профиля как фактор риска развития метаболических нарушений у больных шизофренией Горобец Л.Н., Лорикян А.Г. 429

Изменение уровня пролактина в крови у пациентов с паническим расстройством при монотерапии пароксетином, кломипрамином и сочетанной терапии пароксетином с перициaziном Павлова Т.А., Горобец Л.Н., Доровских И.В., Маджанова Е.Р. 437

Раздел 4. Нарушения пищевого поведения у больных с психическими и эндокринными заболеваниями 451

Нарушения пищевого поведения: различия в общности Григорьева Е.А., Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Горобец Л.Н., Хохлов Л.К. 451

Возможности доказательной психотерапии в нейроэндокринологии на примере терапии пациентов с расстройством пищевого поведения Каширина В.Ю. 472

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. 481

Особенности поведения больных с избыточной массой тела и ожирением Бобров А.Е., Гегель Н.В., Гурова О.Ю., Романцова Т.И., Савельева Л.В. 498

Психопатологические аспекты нервной анорексии Бобров А.Е. ... 506

Варианты нарушений пищевого поведения у больных с аффективными расстройствами: антропометрические и биохимические аспекты проблемы Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В. 524

Список сокращений

17-KC – 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
FIPA – 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
AA – антипсихотики
ABП – 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 (адрен-
аловая) 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 моновневропатия
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-релизинг 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 – моновневропатия
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
МТ – масса тела
МЭН-1 – множественная эндокринная неоплазия 1 типа
НГП – нейрорепитическая гиперпролактинемия
НМР – нейрорепитические 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)

ОРПП – 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

ЭксТНПП – экстернальный тип нарушения пищевого поведения

ЭмцТНПП – эмоциогенный тип нарушения пищевого поведения

ЭНМГ – электроэнцефалография

ЭЭГ – электроэнцефалография

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

- Незновов 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
- Буланов Вадим Сергеевич* – 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, профессор-консультант ФГБУ «З Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации
- Шамрей Владислав Казимирович* – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой психиатрии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Главный психиатр Министерства обороны Российской Федерации
- 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* – кандидат медицинских наук, врач-психиатр, «Клиника персональной медицины La Salute»
- Каширина Вероника Юрьевна* – медицинский психолог, руководитель Медико-Психологического Центра «Белтико».
- Ахмедова Айна Арифовна* – аспирант ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

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 Лавастинном 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. Гризингером [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 морфофизиологии и темперамента и представить их в качестве конституциональной недостаточности, приводящей к развитию психических заболеваний.

Исторический интерес представляет мнение некоторых авторов, которые усматривали в нарушении функции отдельной эндокринной железы основную причину развития шизофрении. В формировании «эндотоксической теории» важную роль сыграли работы Е.К. Краснушкина, В.П. Осипова, В.П. Протопопова и др. [22, 24]. В качестве аргумента исследователи приводили результаты реакции Абдельгардена, которая выявляла нарушение 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 щитовидной железы, надпочечников, гипофиза и половых желез, что выражалось в дегенеративных процессах паренхимы и весовых отклонениях этих органов.

Оценка патологии желез внутренней секреции как пускового механизма 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 психических 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 приводят к психическим расстройствам.

Более того, ряд изменений эндокринных желез может быть связан с осложняющими 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 встречаются 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 удавалось.

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 нейropsychологических 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 Холецисто- кинин 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. Иловойская 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. Полишук 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 лакторей.

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 геманопсии 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).

Гиперпролактинемия 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 методом 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. Рекомендуются 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 аденом 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, врастающими 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 радиохирurgia) 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 заболевания 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-мид 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-

шательства 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 аденомэктомия 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 предвестителями 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, гипопитуитаризма 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 плуригормональные 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 из 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 тестисов у мужчин, эндометриальная гиперплазия и поликистозные яичники у женщин репродуктивного возраста, вызванными опухолевой 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 инциденталоммах включает в себя исследование:

1) ИРФ-1, кортизола (09.00), пролактина, ТТГ, свободного Т4, ФСГ/ЛГ, эстрадиола у женщин/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, относительными – 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. Ciccarella A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005, 8:3–6
4. Gruppeta 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 JAH. 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, Serioli 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.
18. Dallapiazza RF, Oldfield EH, Jane JA Jr. Surgical management of Cushing's disease. *Pituitary*. 2015 Apr;18(2):211-6.
19. 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.
20. 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
21. 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>
22. 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.
23. 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
24. 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.
25. 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.
26. 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, аменцию, 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-болевую 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 четко 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 вариабельности 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 ограничений 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 булимией 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. M.: 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., Kandylis 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. Jeffektivnost' i bezopasnost' medikamentoznoj terapii trevozhnyh rasstrojstv 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., Starostina E.G. Sindrom pishhevyh jekssessov 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 [Starostina 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 diagnostiki i sistemnoj terapii boleвого sindroma (lekcija dlja prakticheskogo 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., Salmina A.B., Kuvacheva N.V. i dr. Nejrovospalenie i insulinorezistentnost' pri bolezni Al'cgejmerna // *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., Svraic 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 vyjavenii depressii u pacientov obshhemedicinskoj ambulatornoj praktiki // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2014. T. 13 (3). C.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., Kostjukova E.G. i dr. Validizacija rossijskoj versii oprosnika HCL32 dlja vyjavenija pacientov s bipoljarnym affektivnym rasstrojstvom II tipa sredi bol'nyh, nabljudajushhsja 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 здравоохраненija po okazaniju pomoshhi pacientam s nepsihoticheskimi psihicheskimi rasstrojstvami (na osnove poliprofessional'nogo vzaimodejstvija razlichnyh specialistov). Chast' 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 zabolevanijah. 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 нервно-психических 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 crosssectional 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 ozhirenijem // *Al'manah klinicheskoy mediciny.* 2014. T. 32. S. 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 zdravoohraneniya v celjah rannego vyjavleniya psichicheskikh rassstrojstv i preduprezhdeniya ih neblagoprijatnogo razvitija (na osnove issledovanij, provedennyh v 2008 g.): Metodicheskie rekomendacii. M.: ООО «ИПУЗ», 2009. 32 s. (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 psihiatricheskoj (psihoterapevticheskoj) sluzhby s vrachami pervichnogo zvena zdravooohranenija // Psihicheskoe 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. Psihiatricheskoe 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. Psihiatricheskaja pomoshh' v pervichnom zvene zdravooohranenija: obespechennošt' i potrebnost' // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. 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 psihiatrii. Metodologicheskie i klinicheskie aspekty // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. 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 церебрастеническими, 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 акромегалии 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 ИРФ-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 психоэндокринного 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, Wolfenbutter 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., Молитвословова 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

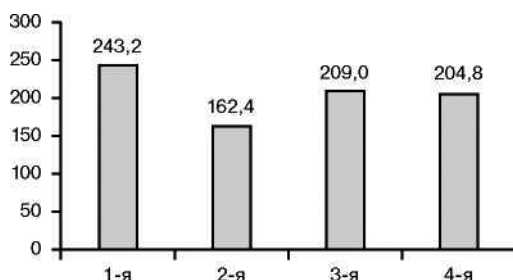
31. Robins L, Wing J, Wittchen H, Helzer J, Babor T, Burke J, Farmer A, Jablenski A, Pickens R, Regier DA, Sartorius N, Towle L. The Composite International Diagnostic Interview: An Epidemiologic Instrument Suitable for Use in Conjunction With Different Diagnostic Systems and in Different Cultures. *Arch 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, Bressee 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., Триголосова 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

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 нейروпсихиатрическими 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 апатией, 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 пациентов, 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 расстройства 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 валидизации ОРПП.

Наконец, наличие у 27,5% больных выраженных тенденций к преумнению 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 ММПИ 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			

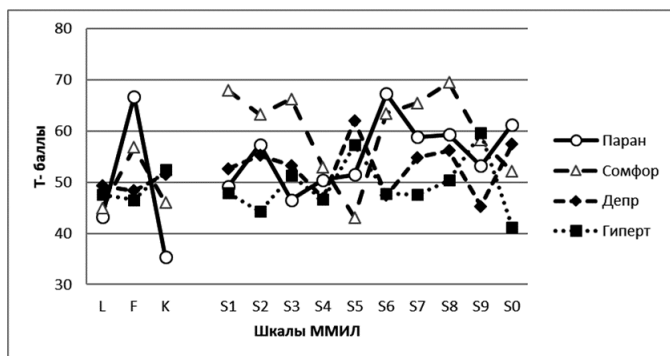


Рис. 1. Основные стили поведения больных с ФГА (по результатам факторного анализа данных ММИЛ)

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 – Паранойальность; S7 – Психастения; S8 – Аутизация; S9 – Гипомания; S0 – Социальная включенность.

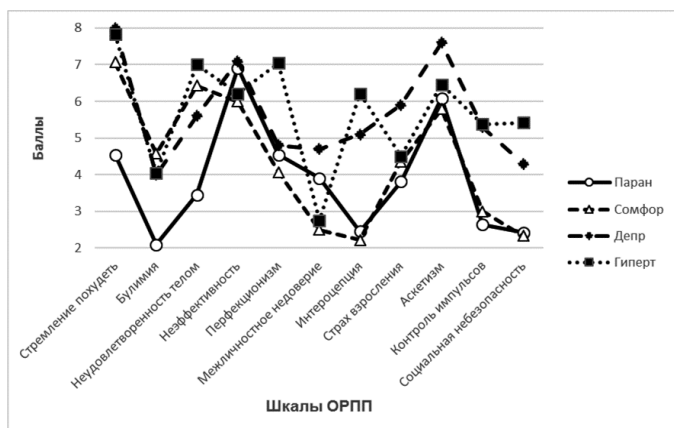


Рис. 2. Результаты тестирования больных ФГА с помощью ОРПП

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].

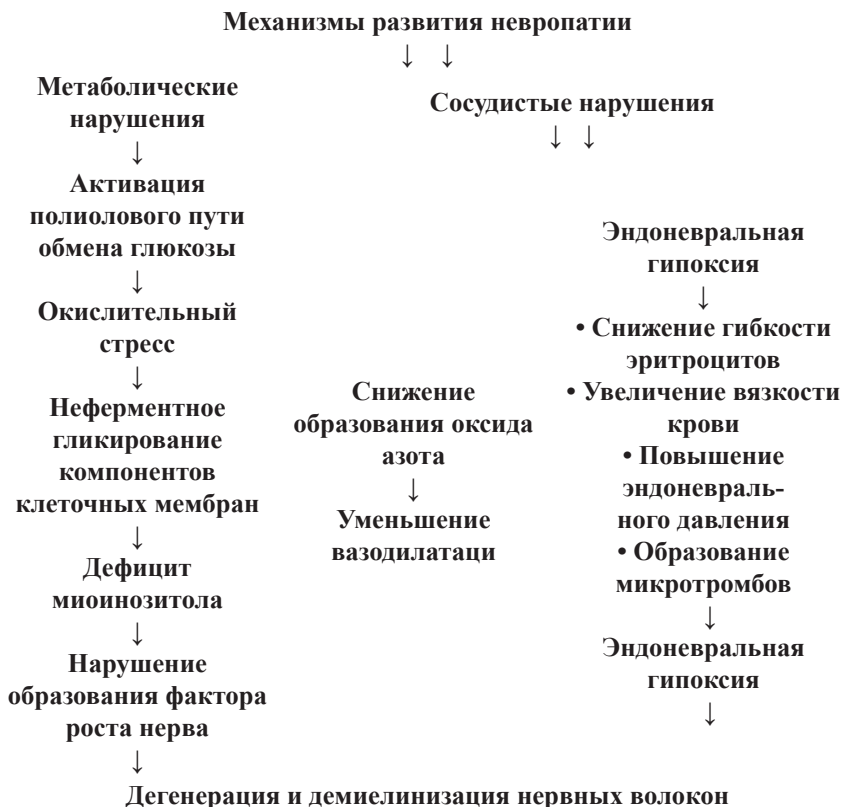
Невропатия развивается как при СД1, так и при СД2 типа. Однако если при СД1 изменения развиваются через длительный период гипергликемии, то при 2 типе признаки поражения периферической нервной системы выявляются после короткого периода декомпенсации углеводного обмена или сразу при установке диагноза. 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 ДГНП

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 полиневропатии)
<i>С. Радикулопатия или полирадикулопатия (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 прогрессивное 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 ДПНП:

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>
B_{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 B_{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 тахикардия и неожиданная смерть. Она также предрасполагает к безболезненному 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). Рекомендуется 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 силалис, 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 затухивает 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 межпозвонковых 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 лумбосакральных 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 моновневропатии периферических нервов

Туннельные моновневропатии (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 Мортонa 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 люмбабдоминального 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 реваскуляризацию 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 вольтаж-зависимых 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	Монотерапия	Комбинация	Дополнительные меры
Первая линия	- Трициклические антидепрессанты (ТЦА), например, амитриптилин	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.

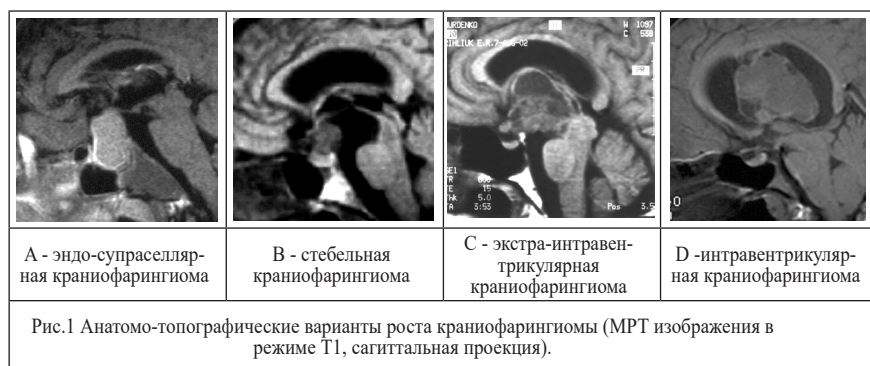
5. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. Диабетическая нейропатия: разнообразие клинических форм (лекция). РМЖ. 2017; 25 (11): 822-830.
6. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия: 2-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2011: 440.
7. Callaghan BC, Cheng HT, Stables 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-бодрствования. 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, галлюцинаторно-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.

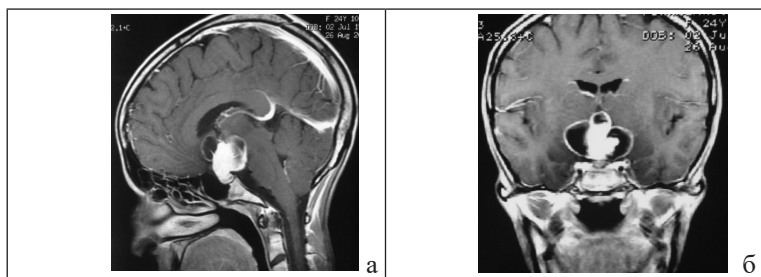


Рис. 3. МРТ с контрастным усилением в сагиттальной (а) и фронтальной (б) проекциях (картина стебельной краниофарингиомы).

Таким образом, психические нарушения, синдромальная симптоматика и степень ее выраженности определяются анатомо-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 (психосенсорными, висцеро-вегетативными) и в большей степени обусловлены гипоталамо-гипофизарной недостаточностью, т.е. выпадением тропных функций гипофиза. При стебельных 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. Владимирова 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. Амчеславский 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.

Современные представления о клинико-психопатологических и нейроэндокринных особенностях депрессий менопаузального перехода и ранней постменопаузы. Часть 1 .

А.А. Ахмедова, Л.Н. Горобец

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России*

В последние годы особое внимание уделяется изучению гормонально обусловленных аффективных симптомов и предрасположенности ряда женщин к депрессиям, связанным с репродуктивными изменениями. В зарубежной литературе такие репродуктивные события именуются «окнами уязвимости» [35], и к ним традиционно относят предменструальный, перинатальный и перименопаузальный периоды, каждый из которых характеризуется существенными гормональными колебаниями. Аффективные расстройства, возникающие в связи с изменением уровней половых гормонов, включают не только клинический компонент в виде раздражительности, тревоги, чувства печали, ангедонии и эмоциональной лабильности, но и нарушение функционирования в обществе, а также проблемы в сфере профессиональной и другой социально значимой деятельности [41]. Поскольку именно перименопауза сопряжена с постепенной инволюцией организма женщины и угасанием функции яичников, т.е. является своего рода переходным периодом от репродуктивного этапа жизни к нерепродуктивному, в настоящее время перименопаузальные депрессии вызывают большой интерес со стороны исследователей и клиницистов [7, 10-13, 16, 20-22].

Менопаузальный переход или перименопауза – это период, характеризующийся снижением функции яичников и, как следствие, изменением частоты, продолжительности и регулярности менструаций вплоть до полного их прекращения. В соответствии с определением Научной группы ВОЗ по изучению менопаузы, это период, непосредственно предшествующий менопаузе, когда начинают проявляться первые характерные для нее симптомы и, по крайней мере, один год после наступления менопаузы [4]. Специфические критерии этапов репродуктивного развития, в том числе, и перименопаузы, разработанные Рабочей группой по стадиям репродуктивного старения (STRAW), в 2011 г. были подвергнуты пересмотру в рамках их новой версии – STRAW+10 [28, 49]. Критерии STRAW+10 проводят четкое разграничение между пре-, пери- и постменопаузой в зависимости от регулярности и длительности менструального цикла, продолжительности аменореи, концентрации фолликулостимулирующего гормона, антимюллерова гормона и ингибина В, числа антральных фолликулов и степени

выраженности клинических проявлений менопаузы. В соответствии с указанными критериями, именно перименопауза считается стадией наиболее выраженных эндокринных изменений и обусловленных ими клинических проявлений [52].

Возраст наступления менопаузы во всем мире варьирует от 40 до 60 лет и в среднем составляет 50 лет [31]. На протяжении этого периода функция фолликулов в яичниках постепенно снижается, что приводит к колебаниям, а впоследствии и уменьшению уровней эстрогенов и прогестерона и возрастанию уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Гормональные изменения способствуют нарушению регулярности менструального цикла и формированию менопаузального симптомокомплекса. Проявления перименопаузы могут включать в себя вазомоторные (приливы, ночная потливость), урогенитальные (вагинальная сухость, диспареуния, снижение сексуальной активности), метаболические (замедление метаболизма, повышение уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП), соматические (представленные преимущественно болевой симптоматикой) и психические (депрессия, когнитивные изменения, нарушения сна) симптомы [3, 24, 59].

Несмотря на то, что эпидемиологические данные, исследования на животных и клинические наблюдения способны в некоторой степени объяснить, почему лишь часть женского населения может проявлять особую чувствительность к изменениям гормональной среды в период менопаузального перехода, выделение депрессий менопаузы в качестве отдельной клинико-диагностической категории на протяжении многих лет было предметом научных и клинических дискуссий. Ввиду разобщенности данных по этому вопросу, в настоящее время не существует единых принципов оценки и терапии депрессивных расстройств у женщин в период менопаузального перехода и в постменопаузе.

Эпидемиология депрессий пери- и постменопаузы

Депрессия является ведущей причиной утраты трудоспособности среди женщин во всем мире. Распространенность депрессии в женской популяции в 2 раза выше, чем в мужской [52]. Кроме того, у женщин отмечается более раннее начало заболевания, а депрессивные эпизоды по сравнению с мужчинами развиваются чаще, причем нередко клинические проявления депрессии носят атипичный характер [48]. Периоды, связанные с репродуктивным циклом женщины, представляют особую значимость при оценке риска возникновения и рецидива аффективных расстройств.

На протяжении менопаузального перехода риск развития депрессии возрастает в 2-14 раз по сравнению с репродуктивным периодом, причем различия в выявлении депрессии у женщин и мужчин в это время наиболее выражены [2]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах мира, распространенность депрессии у

женщин в перименопаузе составляет от 45 до 68%, однако в постменопаузальном периоде этот показатель снижается [35]. Так, взаимосвязь между менопаузальным переходом и риском развития депрессии была подтверждена в ряде крупнейших многолетних лонгитюдных исследований: национальном исследовании женского здоровья – SWAN [10–14], Пенсильванском исследовании старения яичников – POAS [20–22, 38] и исследовании здоровья женщин среднего возраста в Сиэтле (США) [55]. Также данные о повышенном риске формирования симптомов депрессии были представлены в других крупных работах, например, в Гарвардском исследовании настроения и циклов в среднем возрасте и Австралийском исследовании женского здоровья – ASWH [16, 29]. Согласно их данным, существует субпопуляция женщин, подверженных развитию депрессивного расстройства либо появлению симптомов депрессии в период менопаузального перехода и ранней постменопаузы. Важно, что риск развития депрессии снижается на 2-4 году после прекращения менструаций, в особенности в тех случаях, когда единственный депрессивный эпизод развивался в течение менопаузального перехода. Таким образом, увеличение риска формирования депрессивного расстройства или депрессивных симптомов связано не столько с инволюцией, сколько с наступлением перименопаузы [9].

В литературе отмечается тенденция к разграничению риска развития депрессивного расстройства, соответствующего критериям большой депрессии по DSM-5, и депрессивных симптомов, вероятно, соответствующих критериям малого депрессивного расстройства. Например, в мета-анализе 11 ключевых лонгитюдных исследований, проведенном deKruif M. et al. в 2016 г., отмечалось, что увеличение риска развития клинически выраженной депрессии у женщин в период перименопаузы не было статистически значимым, в то время как риск развития депрессивных симптомов (т.е. субклинической депрессии) по сравнению с пременопаузальным периодом возрастал в два раза. Симптомы депрессии в этот период в сравнении с репродуктивным возрастом отличались большей выраженностью [18].

В большинстве литературных обзоров и оригинальных статей приводятся данные об униполярной депрессии, однако Marsh W.K. et al. (2009) утверждают о более высокой распространенности депрессий в перименопаузе и среди женщин с биполярным аффективным расстройством (БАР) [36]. Кроме того, женщины, страдающие этим заболеванием, в период менопаузального перехода чаще обращаются к врачам по поводу депрессии, а эпизоды эутимии у них по сравнению с мужчинами того же возраста, либо с женщинами репродуктивного возраста с диагнозом БАР отмечаются реже. После наступления менопаузы в клинической картине у женщин с БАР депрессивные эпизоды начинают преобладать над периодами гипер- и эутимии [37].

Факторы риска развития депрессий менопаузального перехода

Депрессивные симптомы у женщин в период менопаузального перехода ассоциированы с множеством различных факторов, среди которых можно выделить биологические, психосоциальные и социально-демографические. При этом ведущим фактором риска развития как субклинической депрессии, так и БДР является наличие депрессивного эпизода в анамнезе [14, 23]. Среди женщин без истории депрессивного расстройства перименопауза также является периодом повышенного риска возникновения депрессивных симптомов.

К биологическим факторам, ассоциированным с депрессией, можно отнести вазомоторные симптомы менопаузы (ВМС), нарушения сна; жалобы, связанные с тяжелым течением предменструального синдрома, аффективные расстройства, связанные с репродуктивным циклом (например, послеродовая депрессия), коморбидность с тревогой, изменения гормонального статуса, высокий индекс массы тела [16, 35], а также нерегулярные менструации [31].

Среди психосоциальных факторов следует выделить тревожность как личностную особенность, дисгармоничные отношения в семье, недостаточную социальную поддержку, социальную изоляцию и неблагоприятные жизненные события, такие как смерть партнера [35]. Кроме того, в поперечном исследовании Shea A.K. et al. (2021) был выявлен повышенный риск развития большого депрессивного расстройства (БДР) у женщин с историей жестокого обращения в детстве. Также у женщин, столкнувшихся в детстве с негативным опытом, отмечались более выраженные климактерические симптомы [45].

В свою очередь, социально-демографические факторы, связанные с риском возникновения симптомов депрессии либо развития депрессивного расстройства, согласно мнению большинства авторов, представлены финансовыми трудностями, безработицей, более молодым возрастом наступления перименопаузы, курением [31, 35].

Этиопатогенетические аспекты депрессий пери- и постменопаузы

Существует несколько теорий формирования депрессивных расстройств у женщин в перименопаузальном периоде. Среди них можно выделить когнитивно-поведенческую, психодинамическую и биологическую теории и модель «стресс-диатез» [7, 24]. Так, когнитивно-поведенческая модель А.Бека оценивает депрессию как результат негативного и нередко дисфункционального мыслительного процесса и последующего дезадаптирующего поведения [1]. Согласно этой теории, у женщин в период менопаузального перехода уязвимость когнитивного стиля или копинг-механизмов может служить основным фактором рецидива депрессивных эпизодов. Было установлено, что половина женщин с перименопаузальной депрессией уже сталкивались с депрессивным эпизодом [16], а предшествующий опыт депрессии выступал как наиболее достоверный предиктор повторно-

го эпизода депрессии среди женщин возрастом 45-55 лет [7]. Есть данные, что негативное отношение женщины к менопаузе, а также наличие внешнего локуса контроля (то есть недостаточного чувства контроля над своей жизнью и своим опытом перименопаузы) связано с большим количеством симптомов депрессии во время перименопаузы [24]. Таким образом, когнитивный стиль, который формируется относительно перименопаузы, способен повлиять на риск развития депрессивной симптоматики в этот период. Согласно психодинамической теории, достижение менопаузы является критическим моментом в жизни женщины и влечет за собой нарушение адаптации и самоощущения. Из психологических факторов, согласно данным швейцарского поперечного исследования, следует также выделить самооценку и отношение женщины к образу своего тела [54].

В свою очередь, в модели «стресс-диатез» депрессия рассматривается как результат нарушения баланса между стрессовым событием и адаптивными возможностями, в том числе, семейными и социальными факторами. Применимо к депрессиям перименопаузы в рамках данной модели изучается взаимосвязь между течением менопаузального перехода и социальной поддержкой, а также факторами внешней среды. Предполагается, что в среднем возрасте по сравнению с другими периодами жизни женщины чаще встречаются с негативными событиями, что может послужить причиной повышенного риска развития депрессии именно в этот период [43].

Наиболее доказанной теорией в настоящее время признается биологическая, а центральным звеном этиопатогенеза депрессий перименопаузы считается воздействие эстрогенов на серотонинергические пути [33]. Это воздействие осуществляется посредством снижения экспрессии моноаминоксидазы (MAO). Кроме того, эстрогены усиливают активность триптофангидроксилазы – фермента, участвующего в синтезе серотонина, что приводит к усилению серотонинергической активности. Еще один механизм регуляции, осуществляемый эстрогенами, опосредован его влиянием на экспрессию серотонинового транспортера (SERT), играющего важную роль в утилизации серотонина из синаптической щели, и связью с постсинаптическими 5-HT_{2A}-рецепторами [17].

Посредством снижения экспрессии MAO эстрогены влияют и на увеличение доступности другого важного для регуляции настроения катехоламина – норадреналина. В исследовании, проведенном с применением позитронно-эмиссионной томографии среди 58 женщин, было показано, что распределение MAO-A в головном мозге в период перименопаузы неравномерно, и что в этот период оно на 34% превышало показатели репродуктивного возраста и на 16% – показатели в период постменопаузы. Rekkas P.V. et al. (2014) предположили, что увеличение объема распределения фермента в головном мозге в период менопаузального перехода может быть связано с развитием аффективных расстройств идемении [40]. Эстрогеновые рецепторы расположены нанорадренергических нейронах ряда областей головного мозга, связанных с поддержанием эмоциональной

стабильности – в частности, в нейронах гипоталамуса. Также эстрогены способны активировать синтез норадреналина, влиять на экспрессию генов адренергических рецепторов и обеспечивать взаимодействие двух нейротрансмиттерных систем [17].

Колебания эстрадиола в период менопаузального перехода могут приводить к развитию депрессии у женщин ввиду повышенной чувствительности и уязвимости к естественным изменениям уровня гормонов. О влиянии репродуктивного статуса на расстройства настроения свидетельствует тот факт, что ряд женщин наиболее подвержены развитию аффективных эпизодов в предменструальный, перинатальный, перименопаузальный периоды, в связи с чем можно говорить о формировании единого патогенетического континуума «репродуктивных расстройств настроения» [44]. Так, роль эстрогенов в патогенезе депрессии в период перименопаузы подтвердилась в плацебо-контролируемом исследовании Schmidt P.J. et al. (2015) с экспериментально индуцированным снижением уровня эстрадиола, в результате чего возникало значительное усиление депрессивных симптомов среди женщин с перименопаузальной депрессией в анамнезе, являвшихся респондерами на терапию эстрадиолом, из чего следует, что изменение гормонального профиля влияет на определенные группы женщин, уязвимых к данному фактору [42]. Однако ранее, Freeman E.W. et al. (2006) в исследовании, проведенном среди женщин без депрессии в анамнезе, установили, что изменения уровня эстрадиола, а также возрастание уровней ФСГ и ЛГ и снижение ингибина В у женщин в период менопаузального перехода коррелировали с высокими показателями депрессии [22].

В свете важности вклада гормональных и психосоциальных факторов в развитие перименопаузальной депрессии, следует упомянуть, что гормональная среда менопаузального перехода, в особенности эстрадиол, может взаимодействовать с гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) осью, связанной с усилением чувствительности к психологическому стрессу и уязвимостью к расстройствам настроения. Так, было показано, что между колебаниями уровня эстрадиола и присутствием крупных стрессовых событий в жизни существует взаимосвязь, а изменение уровня эстрадиола может быть предиктором расстройств настроения у женщин в период менопаузального перехода только в присутствии стрессовых факторов [26].

Имеется множество данных о взаимосвязи между депрессией и вазомоторными симптомами (ВМС), возникающими в период менопаузального перехода. Эту теорию подтверждает лонгитюдное 5-летнее исследование Avis N.E. et al. (1994), по результатам которого начало менопаузы не было связано с риском развития депрессии, но по мере увеличения длительности перименопаузы риск развития депрессии также повышался, по-видимому, в связи с усилением симптомов менопаузы, а не менопаузой как таковой [7]. Кроме того, не только вазомоторные, но и соматические симптомы менопаузы в целом могут способствовать развитию депрессии, а депрессия,

напротив, способна коррелировать с климактерическими проявлениями [27, 50]. Например, в крупном исследовании, проведенном среди тайваньских женщин в пре-, пери- и постменопаузальном периоде, была установлена положительная корреляция между симптомами тревоги и депрессии и соматическими проявлениями менопаузы, такими как головная боль, головокружение, мышечные и суставные боли, парестезии, причем в перименопаузальном периоде эта симптоматика была наиболее выражена. Однако ВМС и сексуальная дисфункция были ассоциированы с депрессией лишь в пременопаузальном и постменопаузальном периодах, соответственно [58].

Помимо эстрадиола в репродуктивном цикле женщины немаловажное место занимает прогестерон, до наступления менопаузы вырабатываемый желтым телом. Снижение уровня прогестерона происходит в позднем перименопаузальном периоде, поскольку число ановуляторных циклов в этом периоде значительно возрастает и составляет 60-70% от всех циклов [27]. В швейцарском исследовании перименопаузы было установлено, что у женщин с более высоким уровнем прогестерона отмечалась тенденция к большей психосоциальной устойчивости. Дальнейший анализ подтвердил, что более высокий уровень прогестерона был ассоциирован со значительно большей удовлетворенностью жизнью, низкой подверженностью стрессу и меньшей выраженностью депрессивной симптоматики, причем независимо от того, наступила ли перименопауза или нет [51].

При этом прогестерон не рассматривается как самостоятельный предиктор депрессивных расстройств. Роль предиктора в некоторых работах отводится метаболиту прогестерона – нейростероиду аллопрегнанолону [26]. Известно, что аллопрегнанолон задействован в патогенезе других аффективных нарушений, связанных с репродуктивными событиями в жизни женщины (в частности, послеродовой депрессией) [34, 44]. Аллопрегнанолон (ALLO) – аллостерический модулятор ГАМК А-рецепторов, связывающийся с хлорными каналами бензодиазепиновых рецепторов. Таким образом, ALLO способствует усилению ГАМК-ергической передачи, оказывая глубокое анксиолитическое и антидепрессивное воздействие. У женщин в период менопаузального перехода его концентрации наиболее высоки в лютеиновую фазу. В обсервационном исследовании 2017 г. Sloprien R. et al. установили, что существует корреляция между уровнем аллопрегнанолона в сыворотке в период ранней постменопаузы и временем, прошедшим с момента прекращения менструаций, а также интенсивностью климактерических и депрессивных симптомов. Кроме того, существует взаимосвязь между уровнем аллопрегнанолона и определенными симптомами депрессии, такими как поверхностный сон, чувство вины, соматические симптомы. Авторы исследования приходят к выводу, что репродуктивное старение характеризуется снижением уровня аллопрегнанолона, что в свою очередь отражается на аффективной сфере [47].

ГАМК-А рецептор проявляет пластичность в ответ на изменение концентрации аллопрегнанолона. Если же пластичность этого рецептора ре-

ализуется недостаточно, ГАМК-ергическая активность либо ослабевает, либо становится избыточной, что может приводить к аффективным расстройствам. ГАМК А – рецептор (GABARAR) – связующее звено между гипоталамо-гипофизарно-адrenalовой («стрессовой») и гипоталамо-гипофизарно-гонадной («репродуктивной») гормональными осями [44]. Нарушения ГАМК-ергической передачи провоцируют дисрегуляцию ГГА-оси, что является подтвержденным патогенетическим фактором развития большого депрессивного расстройства. Нарушения в ГГА-оси играют важную роль и в патогенезе репродуктивных расстройств настроения [26]. Психосоциальный стресс усиливает уязвимость к аффективным нарушениям в периоды репродуктивного перехода: нарушение регуляции ГГА-оси может как коррелировать с депрессивными симптомами, так и играть отдельную роль в развитии аффективных нарушений.

Таким образом, следует отметить, что роль этиопатогенетических факторов в развитии перименопаузальных расстройств настроения недостаточно изучена и противоречива, и, тем не менее, в механизмах развития депрессий при менопаузе наблюдаются общие с другими репродуктивными расстройствами настроения закономерности – как с предменструальным дисфорическим расстройством и перинатальными депрессиями, так и с собственно большим депрессивным расстройством. Стрессовые события нередко запускают патофизиологические реакции на уровне гипоталамо-гипофизарно-адrenalовой (т.н. «стрессовой») оси, гипоталамо-гипофизарно-гонадной («репродуктивной») оси и системах нейротрансмиттеров, что подтверждает необходимость комплексного, биопсихосоциального, подхода к выявлению факторов риска и терапии расстройств настроения перименопаузы.

Клинические особенности депрессий менопаузального перехода

В настоящее время не существует каких-либо общепринятых критериев диагностики депрессий перименопаузы: и в МКБ-10, и в DSM-5 данное расстройство рассматривается исключительно в рамках большой депрессии [44]. В МКБ-11 специфический код для перименопаузальной депрессии также отсутствует [56].

В большинстве исследований депрессий периода менопаузального перехода упоминаются клинические особенности, связанные с умеренной и тяжелой депрессией, однако субсиндромальная (малая) депрессия остается недостаточно изученной. При этом субклиническая депрессия, наряду с большим депрессивным расстройством, может служить причиной нетрудоспособности среди женщин среднего возраста [32]. Согласно DSM-5, малая депрессия определяется присутствием 2-4 симптомов классификации (против 5-9, требуемых для диагностики БДР) в течение 2 недель, одним из которых должно быть либо сниженное настроение, либо утрата интересов и удовольствия [6]. В ряде исследований сообщается о том, что симптоматика малой (субклинической) депрессии нарастает по мере менопаузально-

го перехода [12, 13], в то время как в постменопаузе количество симптомов уменьшается [23].

Период менопаузального перехода характеризуется разнообразными клиническими симптомами (вазомоторными, урогенитальными), которые в совокупности с гормональными изменениями, характерными для менопаузы, а также с аффективными расстройствами, вероятно, могут являться составными элементами единого патогенетического механизма в рамках специфического эндотипа [2]. Клиника депрессивных расстройств, ассоциированных с менопаузой, может отличаться от симптоматики депрессий в другие периоды жизни. Предполагается, что в клинической картине депрессий менопаузального перехода преобладает дисфория, описанная как сочетание грустного или подавленного настроения, раздражительности или брезгливости, напряжения или беспокойства [25]. В научной литературе приводится характерный для перименопаузы феномен «on-off», проявляющийся в виде эпизодов печали или раздражительности, продолжающихся в течение нескольких минут или часов и прекращающихся спонтанно [57]. Результаты исследований разных лет подтверждают гипотезу о том, что перименопаузальные депрессии протекают иначе, чем депрессии репродуктивного периода. При этом уровень раздражительности и беспокойства оказывается выше [8], а выраженность ангедонии, напротив, ослабевает [39]. Тем не менее, в ходе поперечного исследования Gibbs Z. et al. (2015) обнаружили, что уровень тревожности у женщин с депрессией в перименопаузальном периоде был ниже, чем до менопаузы, а в клинической картине у обследуемых преобладала враждебность, нарушения сна и утомляемость. При этом утомляемость проявлялась независимо от качества сна [25]. Помимо собственно аффективной симптоматики в перименопаузальном периоде нередко жалобы на снижение когнитивных функций, таких как память и внимание [53].

Считается, что в постменопаузальном периоде по сравнению с периодом менопаузального перехода частота формирования депрессивных симптомов снижается. Помимо распространенности, депрессии пери- и постменопаузы могут различаться симптоматикой, течением, а также особенностями ряда анамнестических факторов [30]. Например, у женщин в постменопаузальном периоде отмечается хроническое течение депрессии и большая продолжительность заболевания, а суицидальные мысли возникают чаще. Для депрессий перименопаузы более характерны ранние утренние пробуждения и присутствие фактора семейной отягощенности. В этом периоде депрессии могут проявляться как субклинически, так и в виде инволюционной меланхолии, при этом в структуре таких депрессий формируются стойкие ипохондрические образования, конверсионные проявления, вспышки дисфории в сочетании с тревогой о здоровье [5].

Частым явлением, сопровождающим симптомы депрессии и ВМС, а именно, приливы и ночную потливость, является инсомния. По отношению к аффективным расстройствам и ВМС инсомния может быть как первич-

ной, так и симптоматической. Возникновение бессонницы бывает связано как с ночными приливами, так и с психосоциальными факторами и другими расстройствами сна – обструктивным апноэ или синдромом беспокойных ног [15]. Большинство жалоб (66-77%), связанных с нарушениями сна, относятся ко вторичной бессоннице.

Нарушения сна во время менопаузы включают в себя трудности с засыпанием, поддержанием сна, повышением частоты ночных пробуждений, низким качеством сна и отсутствием чувства восстановления. Качество сна ухудшается у женщин в постменопаузе, с учетом увеличения его латентности (времени, необходимого на засыпание) и времени ночного бодрствования. Другие нарушения сна, в частности, обструктивное апноэ, усиливаются в пери- и постменопаузальном периоде, причем распространенность легкой и средней степени составляет 45,2%, а тяжелой – 10,1%. Распространенность и выраженность синдрома беспокойных ног возрастает после наступления менопаузы [46].

Несмотря на наличие сведений о первичных нарушениях сна у женщин в перименопаузальном периоде, общепринятым объяснением взаимосвязи между симптомами менопаузы, аффективными нарушениями и инсомнией остается теория «домино», согласно которой сон нарушается ввиду возникновения приливов или других симптомов, связанных с менопаузой. В результате развивается инсомния, которая впоследствии приводит к формированию депрессивных расстройств [19]. Тем не менее, вопрос о взаимовлиянии вазомоторных, аффективных и диссомнических явлений у женщин в пери- и постменопаузе остается неразрешенным.

Заключение

Несмотря на существенную роль нейроэндокринных изменений в формировании депрессий менопаузального перехода, взаимодействие между вазомоторными симптомами и аффективными нарушениями, а также сопровождающими их расстройствами сна требует дальнейшего изучения. Необходимо определить степень и характер взаимосвязи между различными вазомоторными симптомами, параметрами нарушений сна и выраженностью депрессивных расстройств на разных этапах менопаузального перехода и постменопаузы. Исследование соотношений этих факторов способствует не только выявлению патофизиологических и клинических особенностей пери- и постменопаузальных депрессий, но и дальнейшей разработке терапевтических методов с учетом как характера депрессивных и нейроэндокринных нарушений, так и репродуктивного статуса.

Литература

1. Бек А., Раш А., Шо Б., Эмери Г. Когнитивная терапия депрессии. СПб.: Питер, 2003. 298 с.
2. Мазо Г.Э., Ганзенко М.А. Депрессии у женщин в период менопаузального перехода // Психиатрия и психофармакотерапия (Журнал им. П.Б.Ганнушкина). 2016. Т. 18, № 6. С. 30–36.

3. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Депрессивное расстройство. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2019. 112 с.
4. Менопауза. Доклад научной группы ВОЗ. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 1984. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41526/4/WHO_TRS_670_rus.pdf.
5. Смулевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. 640 с.: ил.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
7. Avis N.E., Brambilla D., McKinlay S.M., Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts women's health study // *Ann. Epidemiol.* 1994. Vol. 4, N 3. P. 214-220.
8. Bromberger J.T., Assman S.F., Avis N.E. et al. Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre- and perimenopausal women // *Am. J. Epidemiol.* 2003. Vol. 158. P. 347-356.
9. Bromberger J.T., Epperson C.N. Depression During and After the Perimenopause // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2018. Vol. 45, N 4, P. 663-678.
10. Bromberger J.T., Harlow S., Avis N. et al. Racial/ethnic differences in the prevalence of depressive symptoms among middle-aged women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // *Am. J. Public Health.* 2004. Vol. 94. P. 1378-1385.
11. Bromberger J.T., Kravitz H.M., Chang Y.F. et al. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // *Psychol. Med.* 2011. Vol. 41. P. 1879-1888.
12. Bromberger J.T., Matthews K.A., Schott L.L. et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the study of women's health across the nation (SWAN) // *J. Affect. Disord.* 2007. Vol. 103. P. 267-272.
13. Bromberger J.T., Schott L.L., Kravitz H.M. et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010. Vol. 67. P. 598-607.
14. Bromberger J.T., Schott L., Kravitz H.M., Joffe H. Risk factors for major depression during midlife among a community sample of women with and without prior major depression: are they the same or different? // *Psychol. Med.* 2015. Vol. 45. P. 1653-1664.
15. Caretto M., Giannini A., Simoncini T. An integrated approach to diagnosing and managing sleep disorders in menopausal women // *Maturitas.* 2019. Vol. 128. P. 1-3.
16. Cohen L.S., Soares C.N., Vitonis A.F. et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The Harvard study of moods and cycles // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. Vol. 63, N 4. P. 385-390.

17. Deecher D., Andree T.H., Sloan D., Schechter L.E. From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes // *Psychoneuroendocrinology*. 2008. Vol. 33, N 1. P. 3-17.
18. De Kruif M., Spijker A.T., Molendijk M.L. Depression during the perimenopause: A meta-analysis // *J. Affect. Disord.* 2016. Vol. 206. P. 174-180.
19. Eichling P.S., Sahni J. Menopause Related Sleep Disorders // *J. Clin. Sleep Med.* 2005. Vol. 1, N 3. P. 291-300.
20. Freeman E.W., Sammel M.D., Boorman D.W., Zhang R. Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause // *JAMA Psychiatry*. 2014. Vol. 71, N 1. P. 36-43.
21. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H. et al. Symptoms in the menopausal transition: Hormone and behavioral correlates // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 111, N 1. P. 127-136.
22. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H., Nelson D.B. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006. Vol. 63. P. 375-382.
23. Freeman E.W., Sammel M.D., Liu L. et al. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004. Vol. 61. P. 62-70.
24. Gibbs Z., Lee S., Kulkarni J. Factors Associated with Depression During the Perimenopausal Transition // *Women's Health Issues*. 2013. Vol. 23, N 5. P. e301-e307.
25. Gibbs Z., Lee S., Kulkarni J. The unique symptom profile of perimenopausal depression // *Clinical Psychologist*. 2015. Vol. 19, N 2. P. 76-84.
26. Gordon J.L., Girdler S.S., Meltzer-Brody S.E. et al. Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model // *Am. J. Psychiatry*. 2015. Vol. 172. P. 227-236.
27. Hale G.E., Robertson D.M., Burger H.G. The perimenopausal woman: endocrinology and management // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2014. Vol. 142. P. 121-131.
28. Harlow, S.D., Gass, M., Hall, J.E. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, N 4. P. 1159-1168.
29. Hickey M., Schoenaker D.A., Joffe H., Mishra G.D. Depressive symptoms across the menopause transition: findings from a large population-based cohort study // *Menopause*. 2016. Vol. 23, N 12. P. 1287-1293.
30. Kornstein S.G., Young E.A., Harvey A.T. et al. The influence of menopause status and postmenopausal use of hormone therapy on presentation of major depression in women // *Menopause*. 2010. Vol. 17. P. 828-839.

31. Li R.X., Ma M., Xiao X.R. et al. Perimenopausal syndrome and mood disorders in perimenopause: prevalence, severity, relationships, and risk factors // *Medicine (Baltimore)*.2016. Vol. 95, N 32. P. e4466.
32. Llaneza P., Garcia-Portilla M.P., Llaneza-SuárezD.et al. Depressive disorders and the menopause transition // *Maturitas*. 2012.Vol. 71. P. 120-130.
33. Lokuge S., Frey B.N., Foster J.A. et al. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin // *J. Clin. Psychiatry*. 2011.Vol. 72, N 11. P. 1563-1569.
34. Maguire J. Neuroactive Steroids and GABAergic Involvement in the Neuroendocrine Dysfunction Associated With Major Depressive Disorder and Postpartum Depression // *Front.Cell. Neurosci*. 2019. Vol. 13. Article 83.
35. MakiP.M., KornsteinS.G., JoffeH., BrombergerJ.T., FreemanE.W., AthappillyG., BoboW.V., RubinL.H., KolevaH.K., CohenL.S., SoaresC.N. and on behalf of the Board of Trustees for The North American Menopause Society (NAMS) and the Women and Mood Disorders Task Force of the National Network of Depression Centers // *J. Womens Health*.2019. Vol. 28, N 2. P. 117-134.
36. Marsh W.K., Ketter T.A., Rasgon N.L. Increased depressive symptoms in menopausal age women with bipolar disorder: age and gender comparison // *J. Psychiatr. Res*.2009. Vol. 43, N 8. P.798-802.
37. Marsh W.K., Ketter T.A., Crawford S.L. et al. Progression of female reproductive stages associated with bipolar illness exacerbation // *Bipolar Disord*. 2012. Vol. 14, N 5. P. 515-526.
38. Morrison M.F., Freeman E.W., Lin H., Sammel M.D. Higher DHEA-S (dehydroepiandrosterone sulfate) levels are associated with depressive symptoms during the menopausal transition: results from the PENN Ovarian Aging Study // *Arch. WomensMent. Health*. 2011. Vol. 14. P. 375-382.
39. Ozturk O., Eraslan D., Mete H.E., Ozsener S. The risk factors and symptomatology of perimenopausal depression // *Maturitas*. 2006. Vol. 55, N 2. P. 180-186.
40. Rekkas P.V., Wilson A.A., Lee V.W. et al. Greater monoamine oxidase a binding in perimenopausal age as measured with carbon 11-labeled harmine positron emission tomography // *JAMA Psychiatry*.2014. Vol. 71, N 8. P. 873-879.
41. Schiller C.E., Johnson S.L., Abate A.C. et al. Reproductive Steroid Regulation of Mood and Behavior // *Compr. Physiol*. 2016. Vol. 6, N 3. P. 1135-1160.
42. Schmidt P.J., Ben Dor R., Martinez P.E. et al.Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: a randomized clinical trial // *JAMA Psychiatry*. 2015. Vol. 72. P. 714-726.
43. Schmidt P.J., Murphy J., Haq N. et al. Stressful life events, personal losses, and perimenopause-related depression // *Arch. WomensMent. Health*. 2004. Vol. 7, N 1. P. 19-26.
44. Schweizer-Schubert S., Gordon J.L., Eisenlohr-Moul T.A. et al. Steroid Hormone Sensitivity in Reproductive Mood Disorders: On the Role of the

GABAAR Receptor Complex and Stress During Hormonal Transitions // *Front. Med. (Lausanne)*. 2021. Vol. 7:479646.

45. Shea A.K., Frey B.N., Gervais N. et al. Depression in midlife women attending a menopause clinic is associated with a history of childhood maltreatment // *Climacteric*. 2021. Vol. 5. P. 1-5.

46. Silvestri R., Aricò I., Bonanni E. et al. Italian Association of Sleep Medicine (AIMS) position statement and guideline on the treatment of menopausal sleep disorders // *Maturitas*. 2019. Vol. 129. P. 30-39.

47. Slopian R., Pluchino N., Warenik-Szymankiewicz A. et al. Correlation between allopregnanolone levels and depressive symptoms during late menopausal transition and early postmenopause // *Gynecol. Endocrinol.* 2018. Vol. 34, N 2. P. 144-147.

48. Smith D.J., Kyle S., Forty L. et al. Differences in depressive symptom profile between males and females // *J. Affect. Disord.* 2008. Vol. 108. P. 279-284.

49. Soules M.R., Sherman S., Parrott E. et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Park City, Utah, July, 2001 // *Menopause*. 2001. Vol. 8, N 6. P. 402-407.

50. Strauss J.R. The reciprocal relationship between menopausal symptoms and depressive symptoms: A 9-year longitudinal study of American women in midlife // *Maturitas*. 2011. Vol. 70. P. 302-306.

51. Süß H., Willi J., Grub J., Ehlert U. Estradiol and progesterone as resilience markers? - Findings from the Swiss Perimenopause Study // *Psychoneuroendocrinology*. 2021. Vol. 127. P. 105177.

52. Willi J., Ehlert U. Assessment of perimenopausal depression: A review // *J. Affect. Disord.* 2019. Vol. 249. P. 216-222.

53. Willi J., Ehlert U. Symptoms assessed in studies on perimenopausal depression: A narrative review // *Sex. Reprod. Healthc.* 2020. Vol. 26. P. 100559.

54. Willi J., Süß H., Grub J., Ehlert U. Biopsychosocial predictors of depressive symptoms in the perimenopause-findings from the Swiss Perimenopause Study // *Menopause*. 2021. Vol. 28, N 3. P. 247-254.

55. Woods N.F., Smith-DiJulio K., Percival D.B. et al. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study // *Menopause*. 2008. Vol. 15. P. 223-232.

56. World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics (ICD-11 MMS). 2021 version. URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

57. Worsley R., Davis S.R., Gavrilidis E. et al. Hormonal therapies for new onset and relapsed depression during perimenopause // *Maturitas*. 2012. Vol. 73, N 2. P. 127-133.

58. Yen J.-Y., Yang M.-S., Wang M.-H. et al. The associations between menopausal syndrome and depression during pre-, peri-, and postmenopausal period among Taiwanese female aborigines // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009. Vol. 63. P. 678-684.

59. Zhang C., Zhao M., Li Z., Song Y. Follicle-Stimulating Hormone Positively Associates with Metabolic Factors in Perimenopausal Women // Int. J. Endocrinol. 2020. Vol. 2020:7024321.

**Современные представления
о клинко-психопатологических и нейроэндокринных
особенностях депрессий менопаузального перехода
и ранней постменопаузы.**

Часть 1

А.А. Ахмедова, Л.Н. Горобец

Менопаузальный переход является периодом повышенной уязвимости женщин к возникновению и рецидиву аффективных расстройств. В обзоре рассматриваются депрессии, протекающие у женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузы. Основываясь на данных научной литературы последних трех десятилетий, авторы приводят сведения о распространенности расстройств настроения среди женщин в перименопаузальном периоде, возможных факторах риска, патогенетических механизмах и клинических особенностях депрессий, связанных с менопаузой. Обсуждаются различные методы терапии депрессий пери- и постменопаузы, а также их влияние на вазомоторные симптомы и нарушения сна. Особое внимание уделяется изменениям в мелатонинергической системе как важному фактору формирования депрессий менопаузального перехода и возможностям их психофармакотерапевтической коррекции.

Ключевые слова: менопауза, аффективные расстройства, нейроэндокринные дисфункции, антидепрессанты, гормоны гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси

**CURRENT UNDERSTANDING OF CLINICAL,
PSYCHOPATHOLOGICAL AND NEUROENDOCRINE FEATURES OF
DEPRESSION DURING MENOPAUSAL TRANSITION AND EARLY
POSTMENOPAUSE. PART 1**

A.A. Akhmedova, L.N. Gorobets

The menopausal transition is a period of increased vulnerability of women to the onset and recurrence of affective disorders. The review examines the depression that occurs in women during the menopausal transition and postmenopause. Based on the scientific literature data of the last three decades, the authors provide information on the prevalence of mood disorders among women in the perimenopausal period, possible risk factors, pathogenetic mechanisms and clinical features of depression associated with menopause. Various methods

of therapy for peri- and postmenopausal depression are discussed, as well as their effect on vasomotor symptoms and sleep disturbances. Special attention is paid to changes in the melatoninergic system as an important factor in the formation of depressions of the menopausal transition and the possibilities of their psychopharmacotherapeutic correction.

Key words: menopause, affective disorders, neuroendocrine dysfunctions, antidepressants, hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis

Ахмедова Айна Арифовна – аспирант ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; email: akhmedova.ayna@yandex.ru

Горобец Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психоэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; email: gorobetsln@mail.ru

Современные представления о клинико-психопатологических и нейроэндокринных особенностях депрессий менопаузального перехода и ранней постменопаузы. Часть 2.¹

А.А. Ахмедова, Л.Н. Горобец

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России*

В связи с тем, что депрессии менопаузального перехода не выделены в отдельную нозологическую категорию в рамках классификаций психических расстройств, не существует единого доказанного алгоритма терапии аффективных нарушений данного периода жизни женщины. Тем не менее, клинические и патофизиологические особенности депрессий перименопаузы, а также специфические факторы риска, связанные с репродуктивными расстройствами настроения, свидетельствуют о необходимости разработки новой терапевтической стратегии у данной категории пациенток.

В литературе предлагается рассматривать терапевтический подход к депрессии, впервые возникшей в перименопаузальном периоде, отдельно от методов лечения повторного депрессивного эпизода, развившегося у женщин с аффективным расстройством в анамнезе, что может быть связано с различиями в этиопатогенезе и клинических вариантах течения депрессий [1]. Так, депрессии, впервые манифестировавшие в период менопаузального перехода, нередко носят субсиндромальный характер, что может затруднить подбор оптимального терапевтического вмешательства. Однако часто разграничение депрессивных расстройств у женщин в зависимости от сроков манифестации представляется сложным, поскольку изменения гормональной среды могут оказывать влияние на аффективные колебания в течение всего репродуктивного периода жизни, начиная с менархе[9]. Именно поэтому целесообразно отнести перименопаузальные депрессии к спектру репродуктивных расстройств настроения наряду с предменструальными и перинатальными депрессивными расстройствами [43].

Применение антидепрессантов при депрессиях менопаузального перехода

В терапии униполярных депрессивных расстройств независимо от репродуктивного статуса пациенток препаратами первой линии являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

¹ 1 часть обзора опубликована в № 4 2021 г.

(СИОЗСН). Существующие данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости СИОЗС и СИОЗСН в средних терапевтических дозах у женщин в перименопаузальном периоде. Однако исследования большинства антидепрессантов являются открытыми, а выборки, как правило, невелики. Единственным хорошо изученным антидепрессантом, эффективность которого подтверждена в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях, остается десвенлафаксин [7, 26]. Десвенлафаксин является активным метаболитом СИОЗСН венлафаксина. Препарат одобрен в более чем 30 странах, в том числе в США и Канаде, для лечения большого депрессивного расстройства [27, 37], однако в Российской Федерации он не зарегистрирован.

В двух рандомизированных клинических испытаниях десвенлафаксин применялся в дозах 50 и 100–200 мг/сут. Более раннее исследование проводилось среди 387 женщин в возрасте от 40 до 70 лет, находящихся в состоянии пери- или постменопаузы, на протяжении 8 недель [26]. По окончании испытания в группе женщин, принимавших десвенлафаксин, отмечалось более выраженное снижение показателей депрессии по шкале Гамильтона (HDRS17) в сравнении с группой плацебо, причем статистически значимые изменения наблюдались независимо от сроков наступления менопаузы. В многоцентровом рандомизированном клиническом испытании А.Н. Claytоn соавт. (2013) применение десвенлафаксина в дозе 50 мг в сутки было связано с уменьшением интенсивности болевых симптомов и улучшением общего функционального состояния [7]. Анализ полученных данных выявил, что как в пери-, так и в постменопаузе редукция депрессивных симптомов была более заметна в группе женщин, принимавших десвенлафаксин, в отличие от группы плацебо [24, 25]. На показатели депрессии не повлияли ни статус менопаузы, ни время, прошедшее с ее начала. В то же время, в отношении климактерических симптомов и общего клинического впечатления десвенлафаксин показал наибольшую эффективность среди женщин, находящихся в постменопаузальном периоде.

Другой антидепрессант из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – венлафаксин показал свою эффективность в двух открытых исследованиях [20, 30]. Помимо собственно антидепрессивного действия, венлафаксин также оказывал влияние на вазомоторные и общесоматические симптомы менопаузы, что отражалось на показателях шкалы Грина и менопаузальном индексе Блатта-Куппермана – скрининговых методах, широко применяемых для диагностики климактерического синдрома. Нежелательные явления, связанные с терапией, чаще отмечались в перименопаузальном периоде, в сравнении с постменопаузой, при этом эффективность препарата в этих периодах существенно не отличалась.

Следует отметить, что препараты группы СИОЗСН уменьшают выраженность болевого синдрома, характеризующего период менопаузального перехода. Так, V.K. Burтi соавт. (2005) установили, что дулоксетин обладает

значительными преимуществами перед плацебо в терапии болевой симптоматики у женщин различных возрастных групп (моложе 40 лет, от 40 до 55 лет, старше 55 лет) [6].

В литературе приводятся данные и об эффективности СИОЗС у женщин с перименопаузальными вазомоторными симптомами, такими как приливы и ночная потливость. Так, например, пароксетин показал свою эффективность среди женщин среднего возраста с вазомоторными симптомами без аффективных нарушений [47], что позволяет рассматривать препарат в качестве альтернативы стандартной заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Аналогично пароксетину, назначение других препаратов группы (например, эсциталопрама) приводило к улучшению показателей психометрических шкал, а также уменьшению выраженности вазомоторных и соматических симптомов [10]. Влияние эсциталопрама на качество сна сопоставимо с таковым при приеме ЗГТ, а при оценке эффективности сна и дневного функционирования эсциталопрам демонстрирует преимущество по сравнению с гормональными методами лечения [46]. Среди препаратов группы СИОЗС можно выделить флувоксамин, поскольку помимо эффективности у женщин с депрессивными и климактерическими симптомами [33] он также обладает наиболее оптимальным профилем безопасности, не оказывая влияния на массу тела и сексуальную активность, поддерживая при этом мелатонинергическую активность эпифиза, понижающуюся в процессе инволюции [1]. Другой препарат с выраженным норадренергическим действием, тетрациклический антидепрессант мirtазапин изучался в открытом восьминедельном исследовании среди женщин в возрасте от 40 до 61 года с диагностированным большим депрессивным расстройством, резистентным к заместительной гормональной терапии [22]. Ремиссия при терапии мirtазапином была достигнута в 87,5% случаев. Терапевтический ответ был достаточно высоким и не зависел от того, предшествовала ли депрессия началу заместительной терапии эстрогенами либо же развивалась после ее начала. Таким образом, большинство серотонин- и норадренергических антидепрессантов воздействуют сразу на несколько звеньев патогенеза перименопаузальной депрессии – собственно аффективную симптоматику, вегетативные симптомы и диссомнические явления.

Как отмечалось ранее, помимо серотониновой и норадреналиновой системы в патогенезе депрессии задействованы и инволюционные изменения в регуляции циркадианного ритма. В основе этих изменений лежит снижение функции шишковидного тела, приводящее к подавлению секреции мелатонина. Данные о применении синтезированного мелатонина при депрессивных расстройствах и инсомнии у женщин в перименопаузальном периоде противоречивы: в плацебо-контролируемом исследовании, проведенном G.Bellipanni соавт. (2001) большинство женщин, получавших 3 мг мелатонина, сообщали об улучшении настроения и значительном смягчении симптомов депрессии [5], в то время как в мета-анализе восьми когорт (n=812) было установлено, что терапия 1-5 мг мелатонином не оказывала

значимого влияния на настроение, качество сна, однако способствовала уменьшению выраженности соматической симптоматики [51]. В сравнении с мелатонином более широким спектром действия обладает агомелатин, агонист MT_1 и MT_2 -рецепторов и антагонист $5-HT_{2c}$ -рецепторов, поскольку гипотетически может оказывать влияние на симптомы депрессии, нарушения сна и плотность костной ткани у женщин в периоде постменопаузы [50]. Агомелатин восстанавливает равновесие между серотонин- и мелатонинергической активностью в течение дня, что способствует коррекции циркадианных ритмов. В ходе исследования R.Неупи соавт. (2013), где сравнивалась эффективность агомелатина (25-50 мг/сут) и плацебо на протяжении 8-недельного курса среди пожилых пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством, авторы пришли к выводу, что агомелатин оказался более эффективным, чем плацебо, и обладал хорошей переносимостью среди пожилых пациентов с депрессией [19]. Учитывая механизм действия препарата, его влияние как на симптомы депрессии, так и на регуляцию цикла «сон-бодрствование», а также хорошую переносимость, можно предположить, что применение агомелатина эффективно в качестве метода лечения пери- и постменопаузальных депрессий. Ввиду недостатка сведений о применении препарата у данной категории пациенток, требуются дальнейшие исследования его влияния на аффективные, вазомоторные симптомы и нарушения сна.

Возможности гормональной терапии аффективных нарушений пери- и постменопаузы

Так как депрессивная симптоматика в периоде менопаузального перехода нередко сопровождается вазомоторными симптомами и нарушениями сна, а в основе этих изменений лежат колебания уровня эстрадиола, многие авторы предполагают, что ЗГТ способна оказывать антидепрессивное действие, наряду с ослаблением симптомов менопаузы. Известно, что терапия на основе эстрогенов в национальных и международных руководствах рекомендована для лечения симптомов, сопровождающих менопаузу [44]. Однако клинических рекомендаций по применению ЗГТ при психических нарушениях в настоящее время не существует. В данных научной литературы сообщается о положительном влиянии гормональной терапии на нарушения сна. Так, в 2015 г. был опубликован систематический обзор H.Attariani соавт., в котором исследовалось применение ЗГТ для лечения хронической бессонницы во время менопаузы [3]. Авторы выделили и проанализировали 23 статьи, в 14 из которых продемонстрировано стойкое и значительное улучшение субъективных показателей сна и вазомоторных симптомов в ответ на применение эстрогенов в низких дозировках, тогда как остальные девять не обнаружили значительных изменений параметров сна. В том же году Р. Tansupswatdikul соавт. опубликовали рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с использованием 50 мкг трансдермального эстрадиола в виде пластыря и обнаружили

ли, что терапия эстрогенами при бессоннице у женщин в постменопаузе, независимо от наличия или отсутствия приливов, не влияла на диссомнические расстройства[49].

Более противоречивыми представляются данные о применении ЗГТ среди женщин с депрессивными симптомами в перименопаузальном периоде. Существуют данные о том, что применение эстрадиола может усиливать депрессивную симптоматику у женщин в возрасте от 50 до 59 лет [35]. Однако, согласно рекомендациям Британского общества по изучению менопаузы, кратковременное применение ЗГТ может приводить к улучшению настроения и уменьшению выраженности симптомов депрессии у женщин в период менопаузального перехода [18]. Ряд исследований, в том числе РКИ, продемонстрировали эффективность эстрадиола при депрессивных расстройствах (большой и малой депрессии, дистимии) в перименопаузе[8, 40, 45]. Так, в исследовании P.J.Schmidt соавт. (2000) терапевтический ответ на применение 17-бетаэстрадиола отмечался в 80% случаев, в то время как в группе плацебо – в 22% [40]. При этом на результат не влияли ни присутствие приливов, ни длительность терапии. Другое РКИ показало статистически значимую редукцию как депрессивной ($p=0.001$), так и вазомоторной и соматической симптоматики [45]. У пациенток, принимавших эстрадиол, антидепрессивное действие сохранялось в течение 4-недельного периода после отмены эстрадиола, хотя соматические жалобы (приливы средней и тяжелой степени) участились и усилились, в то время как в группе плацебо это усиление было незначительным. Эффективность применения эстрадиола не зависела от наличия предшествующих депрессивных эпизодов в анамнезе и вазомоторных симптомов.

Вобзоре J.L.Gordoni соавт. (2015) отмечается, что ЗГТ является более действенной в перименопаузальном периоде в сравнении с постменопаузой, поскольку именно в переходном периоде колебания гонадотропных гормонов и эстрадиола наиболее выражены [13]. Например, в открытом исследовании L.S.Cohen соавт.(2003) женщины с депрессией в периоде перименопаузы чаще достигали ремиссии при применении трансдермального эстрадиола, в сравнении с постменопаузальной группой [8]. Несколько РКИ также продемонстрировали отсутствие эффективности заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузальном периоде [32,39]. В работе Н.Юффе соавт. (2011) при сравнении эффективности золпидема, гормональной терапии и плацебо у женщин в постменопаузальном периоде существенных различий по влиянию на симптомы депрессии не обнаружилось [23].

Помимо репродуктивного статуса на эффективность заместительной терапии эстрадиолом может оказывать влияние и его лекарственная форма. Преимущество трансдермальной формы заключается в большей биодоступности, сохранении стабильных концентраций эстрадиола и соотношения эстрадиола к эстриолу. К другим факторам, оказывающим влияние на терапевтический ответ, относятся репродуктивные расстройства настрое-

ния в анамнезе (например, послеродовая депрессия или предменструальное дисфорическое расстройство), возникновение депрессивных симптомов одновременно с изменениями менструального цикла, сопутствующие соматические нарушения и индивидуальные предпочтения пациентки [12]. Кроме того, при планировании гормональной терапии необходимо учитывать возраст пациентки, так как существуют данные, что применение заместительной гормональной терапии в возрасте старше 65 лет сопряжено со снижением когнитивных функций и риском развития деменции [4, 34].

Данные рандомизированного клинического испытания J.L. Gordoni соавт. (2018) свидетельствуют о возможности профилактического применения гормональной терапии среди эутидных женщин [14]. Из 172 участниц исследования в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде, 32,3% женщин, получавших плацебо, обнаруживали клинически значимые депрессивные симптомы, в то время как в группе женщин, получавших эстрадиол, этот показатель составил 17,3%. У женщин, столкнувшихся со стрессовыми событиями, эффективность профилактической гормональной терапии была выше. Кроме того, лучшие показатели регистрировались у женщин в ранней перименопаузе, по сравнению с поздней перименопаузой.

Помимо собственно заместительной терапии, в клинических испытаниях разных лет изучалась возможность тиболона оказывать антидепрессивное действие. Тиболон – селективный тканевый регулятор активности эстрогена. В раннем исследовании отмечалось, что эффективность тиболона при симптомах перименопаузальной депрессии сопоставима с заместительной гормональной терапией [21]. В исследовании J.Kulkarni и соавт. (2018) женщины, принимавшие тиболон, показали значительное улучшение показателей депрессии по шкале Монтгомери-Асберга (MADRS) по сравнению с группой плацебо [29]. Однако следует подчеркнуть, что больше половины испытуемых принимали антидепрессанты (СИОЗС или СИОЗСН), т.е. в большинстве случаев тиболон выступал в качестве средства аугментации терапии антидепрессантами. При этом число пациенток, использовавших антидепрессанты, в группах женщин, принимавших тиболон или плацебо, существенно не различалось.

В сравнении с гормональной монотерапией перименопаузальной депрессии, сочетанная терапия антидепрессантами и гормонами представляется более обоснованной, в особенности при формировании резистентности к антидепрессантам, что нередко наблюдается у женщин после наступления менопаузы [15]. Так, данные рандомизированных плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о том, что аугментация антидепрессантов эстрадиолом может улучшать течение депрессии [41, 42]. Два небольших открытых исследования показали усиление терапевтического ответа на СИОЗС у принимавших эстрогены женщин в периоде постменопаузы [38, 52], в то время как в других исследованиях существенного влияния аугментации на достижение ремиссии не обнаружилось [2, 28]. В рандомизиро-

ванном плацебо-контролируемом исследовании M.L.Morgani соавт.(2005) приняли участие женщины от 40 до 60 лет с диагностированным большим депрессивным расстройством, находящиеся в частичной ремиссии и принимавшие антидепрессанты как минимум в течение 8 недель и испытывающие один или более симптомов перименопаузы (приливы, ночная потливость, нерегулярные менструации, нарушения сна, снижение памяти) [31]. Женщины, получавшие эстроген, отмечали значительное снижение баллов по шкале депрессии Гамильтона (НАМ-D), в сравнении с группой, получавшей плацебо ($p=0.012$). Таким образом, краткосрочная терапия малыми дозами (0,625 мг/сут) эстрогена в качестве дополнения к антидепрессантам была связана с улучшением настроения у женщин с БДР в перименопаузальном периоде в состоянии частичной ремиссии. Необходимо учитывать, что применение гормональной терапии связано с рядом ограничений и неблагоприятных эффектов, и решение о целесообразности ее назначения должно обсуждаться с врачами-гинекологами.

Немедикаментозные вмешательства при аффективных нарушениях пери- и постменопаузы

Из нефармакологических методов лечения депрессивных расстройств наибольшей доказательной базой обладает когнитивно-поведенческая терапия. Наилучшие результаты психотерапии отмечаются при легкой и умеренно выраженной депрессии, но ее эффективность снижается при тяжелых депрессиях [48]. При этом влияние психотерапевтических вмешательств не ограничивается депрессивной симптоматикой. Протокол СВТ-Мено, представляющий собой 12-сессионное психотерапевтическое вмешательство и направленный на симптомы перименопаузы, оказался эффективным среди женщин с вазомоторными симптомами (ночной потливостью и приливами) и расстройствами сна. В одном рандомизированном исследовании [16] данный метод показал заметные преимущества в сравнении с группой плацебо в терапии депрессивных симптомов, трудностей со сном и сексуальных дисфункций. Метод оказывал влияние в большей степени на субъективные, а не объективные показатели вазомоторных симптомов [17].

Еще одним фактором улучшения состояния пациенток с депрессиями перименопаузы являются практики, направленные на изменение образа жизни [48]. Так, в мета-анализе 11 исследований эффективности физических упражнений, был сделан вывод, что упражнения низкой и средней интенсивности способствовали редукции депрессивной симптоматики среди женщин среднего и пожилого возраста [36]. Вероятно, к уменьшению риска развития депрессии приводит и изменение рациона питания. Известно, что избыточное употребление в пищу продуктов с высоким гликемическим индексом и добавлением сахара, а также обработанных круп может быть связано с формированием депрессии [11]. Таким образом, ограничение потребления ряда продуктов связано со снижением риска развития депрессий.

Решение об использовании отдельных терапевтических методов и их сочетании должно приниматься в зависимости от степени тяжести перименопаузальной депрессии, выраженности климактерических симптомов, наличия сопутствующих соматических заболеваний. Кроме того, важно принимать во внимание опыт применения психофармакотерапии и гормональных препаратов на протяжении всей жизни пациентки.

Заключение

В научной литературе, где были описаны различные подходы к терапии перименопаузальных аффективных расстройств, нам не удалось обнаружить последовательных рекомендаций по применению негормональных методов терапевтического вмешательства у пациенток, страдающими данными нарушениями. В то же время, возможности заместительной гормональной терапии при отсутствии вазомоторной симптоматики представляются ограниченными. Среди антидепрессантов ведущими препаратами остаются СИОЗС и СИОЗСН, которые способны воздействовать и на собственно депрессивную, и на климактерическую симптоматику. Принимая во внимание механизм формирования депрессивных эпизодов и коморбидность аффективных нарушений с ВМС, метаболическими сдвигами и диссомнией в этот период, можно сделать вывод, что оптимальным терапевтическим методом будет считаться тот, который воздействует на психические и вазомоторные проявления перименопаузы, при этом оказывая минимальное влияние на обменные процессы.

Литература

1. Мазо Г.Э., Ганзенко М.А. Депрессии у женщин в период менопаузального перехода // Психиатрия и психофармакотерапия (Журнал им. П.Б.Ганнушкина). 2016. Т. 18, № 6. С. 30–36.
2. Amsterdam J., Garcia-Espana F., Fawcett J. et al. Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement // J. Affect. Disord. 1999. Vol. 55. P.11–17.
3. Attarian H., Nachul H., Guttuso T., Phillips B. Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature // Menopause. 2015. Vol. 22. P. 674–684.
4. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. 2016. Vol. 19, N 2. P. 109–150.
5. Bellipanni G., Bianchi P., Pierpaoli W. et al. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: a randomized and placebo controlled study // Exp. Gerontol. 2001. Vol. 36, N 2. P. 297–310.
6. Burt V.K., Wohlreich M.M., Mallinckrodt C.H. et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in women ages 40 to 55 years // Psychosomatics. 2005. Vol. 46, N 4. P. 345–354.

7. Clayton A.H., Kornstein S.G., Dunlop B.W. et al. Efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/d in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2013. Vol. 74, N 10. P. 1010–1017.
8. Cohen L.S., Soares C.N., Poitras J.R. et al. Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report // *Am. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 160, N 8. P. 1519–1522.
9. Deecher D., Andree T.H., Sloan D., Schechter L.E. From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes // *Psychoneuroendocrinology*. 2008. Vol. 33, N 1. P. 3–17.
10. Freeman M.P., Hill R., Brumbach B.H. Escitalopram for perimenopausal depression: an open-label pilot study // *J. Womens Health (Larchmt)*. 2006. Vol. 15, N 7. P. 857–861. Erratum in: *J. Womens Health (Larchmt)*. 2006. Vol. 15, N 8. P. 988.
11. Gangwisch J.E., Hale L., Garcia L. et al. High glycemic index diet as a risk factor for depression: analyses from the women's health initiative // *Am. J. Clin. Nutr*. 2015. Vol. 102. P. 454–463.
12. Gordon J.L., Girdler S.S. Hormone replacement therapy in the treatment of perimenopausal depression // *Curr. Psychiatry Rep*. 2014. Vol. 16, N 12. P. 517.
13. Gordon J.L., Girdler S.S., Meltzer-Brody S.E. et al. Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model // *Am. J. Psychiatry*. 2015. Vol. 172. P. 227–236.
14. Gordon J.L., Rubinow D.R., Eisenlohr-Moul T.A. et al. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Psychiatry*. 2018. Vol. 75, N 2. P. 149–157.
15. Graziottin A., Serafini A. Depression and the menopause: why antidepressants are not enough? // *Menopause Int*. 2009. Vol. 15, N 2. P. 76–81.
16. Green S.M., Donegan E., Frey B.N. et al. Cognitive behavior therapy for menopausal symptoms (CBT-Meno): a randomized controlled trial // *Menopause*. 2019. Vol. 26, N 9. P. 972–980.
17. Green S.M., Donegan E., McCabe R.E. et al. Objective and subjective vasomotor symptom outcomes in the CBT-Meno randomized controlled trial // *Climacteric*. 2020. Vol. 23, N 5. P. 482–488.
18. Hamoda H., Panay N., Pedder H. et al. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women // *Post Reprod. Health*. 2020. Vol. 26, N 4. P. 181–209.
19. Heun R., Ahokas A., Boyer P. et al. The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent major depressive disorder: a placebo-controlled study // *J. Clin. Psychiatry*. 2013. Vol. 74, N 6. P. 587–594.

20. Iglesias García C., Ocio León S., OrtigosaDigón J.C. et al. Comparison of the effectiveness of venlafaxine in peri- and postmenopausal patients with major depressive disorder // *Actas Esp. Psiquiatr.* 2010.Vol. 38, N 6. P. 326–331.
21. Inan I., Kelekci S., Yilmaz B. Psychological effects of tibolone and sequential estrogen-progestogen therapy in perimenopausal women // *Gynecol. Endocrinol.* 2005.Vol. 20, N 2. P. 64–67.
22. Joffe H., Groninger H., Soares C.N. et al. An open trial of mirtazapine in menopausal women with depression unresponsive to estrogen replacement therapy // *J. Womens Health Gend. Based Med.* 2001.Vol. 10, N 10. P. 999–1004. Erratum in: *J. Womens Health Gend. Based Med.* 2003. Vol. 12, N 1. P. 92. Soares, C [corrected to Soares, C N].
23. Joffe H., Petrillo L.F., Koukopoulos A. et al. Increased estradiol and improved sleep, but not hot flashes, predict enhanced mood during the menopausal transition // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. P. E1044–E1054.
24. Kornstein S.G., Clayton A.H., Bao W., Guico-Pabia C.J. A pooled analysis of the efficacy of desvenlafaxine for the treatment of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women // *J. Womens Health (Larchmt)*. 2015. Vol. 24. P. 281–290.
25. Kornstein S.G., Clayton A., Bao W., Guico-Pabia C.J. Post hoc analysis of the efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/day in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder // *Menopause.* 2014. Vol. 21, N 8. P. 799–806.
26. Kornstein S.G., Jiang Q., Reddy S. et al. Short-term efficacy and safety of desvenlafaxine in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry.* 2010. Vol. 71, N 8. P. 1088–1096.
27. Kornstein S.G., McIntyre R.S., Thase M.E., Boucher M. Desvenlafaxine for the treatment of major depressive disorder // *Expert Opin. Pharmacother.* 2014. Vol. 15, N 10. P. 1449–1463.
28. Kornstein S.G., Toups M., Rush A.J. et al. Do Menopausal Status and Use of Hormone Therapy Affect Antidepressant Treatment Response? Findings from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR_D) Study // *J. Womens Health (Larchmt)*. 2013. Vol. 22. P. 121–131.
29. Kulkarni J., Gavrilidis E., Thomas N. et al. Tibolone improves depression in women through the menopause transition: A double-blind randomized controlled trial of adjunctive tibolone // *J. Affect. Disord.* 2018. Vol. 236. P. 88–92.
30. Ladd C.O., Newport D.J., Ragan K.A. et al. Venlafaxine in the treatment of depressive and vasomotor symptoms in women with perimenopausal depression // *Depress. Anxiety.* 2005. Vol. 22, N 2. P. 94–97.
31. Morgan M.L., Cook I.A., Rapkin A.J., Leuchter A.F. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study // *J. Clin. Psychiatry.* 2005.Vol. 66, N 6. P. 774–780.

32. Morrison M.F., Kallan M.J., Ten Have T. et al. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial // *Biol. Psychiatry*. 2004. Vol. 55. P. 406–412.
33. Oishi A., Mochizuki Y., Otsu R., Inaba N. Pilot study of fluvoxamine treatment for climacteric symptoms in Japanese women // *Biopsychosoc. Med*. 2007. Vol.1, N 12.<http://www.bpsmedicine.com/content/1/1/12>.
34. Ortmann O., Beckermann M.J., Inwald E.C. et al. Peri- and postmenopause-diagnosis and interventions interdisciplinary S3 guideline of the association of the scientific medical societies in Germany (AWMF 015/062): short version // *Arch. Gynecol. Obstet*. 2020. Vol. 302, N 3. P. 763–777.
35. Palinkas L.A., Barrett-Connor E. Estrogen use and depressive symptoms in postmenopausal women // *Obstet. Gynecol*. 1992. Vol. 80, N 1. P. 30–36.
36. Pérez-López F.R., Martínez-Domínguez S.J., Lajusticia H., Chedraui P. Health outcomes systematic analyses project, effects of programmed exercise on depressive symptoms in midlife and older women: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Maturitas*. 2017. Vol. 106. P. 38–47.
37. Perry R., Cassagnol M. Desvenlafaxine: A new serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of adults with major depressive disorder // *Clin. Ther*. 2009. Vol. 31. P. 1374–1404.
38. Rasgon N.L., Altshuler L.L., Fairbanks L. Estrogen-replacement therapy for depression // *Am. J. Psychiatry*. 2001. Vol. 158. P. 1738.
39. Rudolph I., Palombo-Kinne E., Kirsch B. et al. Influence of a continuous combined HRT (2 mg estradiol valerate and 2 mg dienogest) on postmenopausal depression // *Climacteric*. 2004. Vol. 7. P. 301–311.
40. Schmidt P.J., Nieman L., Danaceau M.A. et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2000. Vol. 183, N 2. P. 414–420.
41. Schneider L.S., Small G.W., Clary C.M. Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2001. Vol. 9. P. 393–399.
42. Schneider L.S., Small G.W., Hamilton S.H. et al. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. Fluoxetine Collaborative Study Group // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 1997. Vol. 5. P. 97–106.
43. Schweizer-Schubert S., Gordon J.L., Eisenlohr-Moul T.A. et al. Steroid Hormone Sensitivity in Reproductive Mood Disorders: On the Role of the GABA_A Receptor Complex and Stress During Hormonal Transitions // *Front. Med. (Lausanne)*. 2021. Vol. 7:479646.
44. Silvestri R., Aricò I., Bonanni E. et al. Italian Association of Sleep Medicine (AISM) position statement and guideline on the treatment of menopausal sleep disorders // *Maturitas*. 2019. Vol. 129. P. 30–39.
45. Soares C.N., Almeida O.P., Joffe H., Cohen L.S. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2001. Vol. 58, N 6. P. 529–534.

46. Soares C.N., Arsenio H., Joffe H. et al. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor symptoms, sleep, and quality of life // *Menopause*. 2006. Vol. 13, N 5. P. 780–786.
47. Soares C.N., Joffe H., Viguera A.C. et al. Paroxetine versus placebo for women in midlife after hormone therapy discontinuation // *Am. J. Med.* 2008. Vol. 121, N 2. P. 159–162.e1.
48. Stute P., Spyropoulou A., Karageorgiou V. et al. Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement // *Maturitas*. 2020. Vol. 131. P. 91–101.
49. Tansupswatdikul P., Chaikittisilpa S., Jaimcharyatam N. et al. Effects of estrogen therapy on postmenopausal sleep quality regardless of vasomotor symptoms: A randomized trial // *Climacteric*. 2015. Vol. 18. P. 198–204.
50. Yardimci A., Ozdede M.R., Keleştimur H. Agomelatine, A Potential Multi-Target Treatment Alternative for Insomnia, Depression, and Osteoporosis in Postmenopausal Women: A Hypothetical Model // *Front. Psychiatry*. 2021. Vol. 12. P. 654616.
51. Yi M., Wang S., Wu T. et al. Effects of exogenous melatonin on sleep quality and menopausal symptoms in menopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Menopause*. 2021. Vol. 28, N 6. P. 717–725.
52. Zanardi R., Rossini D., Magri L. et al. Response to SSRIs and role of the hormonal therapy in post-menopausal depression // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2007. Vol. 17. P. 400–405.

Современные представления о клинко-психопатологических и нейроэндокринных особенностях депрессий менопаузального перехода и ранней постменопаузы. Часть 2

А.А. Ахмедова, Л.Н. Горобец

Менопаузальный переход является периодом повышенной уязвимости женщин к возникновению и рецидиву аффективных расстройств. В обзоре рассматриваются депрессии, протекающие у женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузы. Основываясь на данных научной литературы последних трех десятилетий, авторы приводят сведения о распространенности расстройств настроения среди женщин в перименопаузальном периоде, возможных факторах риска, патогенетических механизмах и клинических особенностях депрессий, связанных с менопаузой. Обсуждаются различные методы терапии депрессий пери- и постменопаузы, а также их влияние на вазомоторные симптомы и нарушения сна. Особое внимание уделяется изменениям в мелатонинергической системе как

важному фактору формирования депрессий менопаузального перехода и возможностям их психофармакотерапевтической коррекции.

Ключевые слова: менопауза, аффективные расстройства, нейроэндокринные дисфункции, антидепрессанты, гормоны гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси

CURRENT UNDERSTANDING OF CLINICAL, PSYCHOPATHOLOGICAL AND NEUROENDOCRINE FEATURES OF DEPRESSION DURING MENOPAUSAL TRANSITION AND EARLY POSTMENOPAUSE. PART 2

A.A. Akhmedova, L.N. Gorobets

The menopausal transition is a period of increased vulnerability of women to the onset and recurrence of affective disorders. The review examines the depression that occurs in women during the menopausal transition and postmenopause. Based on the scientific literature data of the last three decades, the authors provide information on the prevalence of mood disorders among women in the perimenopausal period, possible risk factors, pathogenetic mechanisms and clinical features of depression associated with menopause. Various methods of therapy for peri- and postmenopausal depression are discussed, as well as their effect on vasomotor symptoms and sleep disturbances. Special attention is paid to changes in the melatoninergetic system as an important factor in the formation of depressions of the menopausal transition and the possibilities of their psychopharmacotherapeutic correction.

Key words: menopause, affective disorders, neuroendocrine dysfunctions, antidepressants, hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis

Ахмедова Айна Арифовна – аспирант ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; email: akhmedova.ayna@yandex.ru

Горобец Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психоэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; email: gorobetsln@mail.ru

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 (СГП), 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,
- противозачаточные 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 гипогэстрогемией 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-солевого 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 tuberoinfundibularной 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 убывания), антипсихотические препараты можно представить следующим образом: амисульприд – сульпирид – рисперидон – галоперидол – оланзапин – клозапин – кветиапин – zipразидон – сертиндол – арипипразол [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]

Антипсихотики, ведущие к повышению уровня пролактина: ✓ <i>Амисульприд</i> ✓ <i>Рisperидон</i> ✓ <i>Традиционные антипсихотики</i> ✓ <i>Золтепин</i>
Антипсихотики не влияющие на увеличение уровня пролактина. или вызывающие транзитное увеличение: ✓ <i>Клозапин</i> ✓ <i>Оланзапин</i> ✓ <i>Кветиапин</i> ✓ <i>Zipразидон</i>
Антипсихотики, редуцирующие уровень пролактина: ✓ <i>Арипипразол</i>

В этом контексте, следует обратить внимание на препарат арипипразол (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 пролактиногенной 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 рекомендуются 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 эскалации 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 глутеофemorального, 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 глутеофemorального 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 рассценивать 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 $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$, а при $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ диагностируется ожирение.

3. Фармакогенное увеличение массы тела. Под ним принято понимать побочный эффект препарата в виде повышения массы тела $> 5\text{-}7\%$ 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, моклобемид	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

остается 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]

	Исход- ное	4 недели	8 недель	12 недель	ежеквар- тально	ежего- дично	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 нейрорепрессивной терапии у психически больных с верифицированными диагнозами гипер- и гипотиреоза в связи с возможностью развития у них соматических осложнений в виде сердечной аритмии, злокачественного нейрорепрессивного 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 выбирать 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 карбегалина (достинекса) в коррекционной 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 Illness and Schizophrenia* (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 мониторингирования 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 тяжелой 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 адъюванта 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 пациентов, 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 гиперпролактинемия. 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. Byerly 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 пользу 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 аripипразолом снижает уровень рisperидон-ассоциированной ГП. Эффект возникает даже при использовании аripипразола в низкой дозе (3 мг/сут) и достигает плато при дозах выше 6 мг/сутки [75].

Эффективность субтерапевтических доз аripипразола 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 аripипразола на ГП, вызванную приемом рisperидона или палиперидона у женщин с шизофренией. У пациентов с шизофренией, получавших антипсихотические препараты второго поколения, гиперпролактинемия чаще вызывает рisperидон 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 аripипразола) (n=30) и контрольную группу без дополнительного лечения) (n=30). Дозировка составляла 3-6 мг/день для рisperидона и 6-12 мг/день для палиперидона с третьей недели до конца исследования. Дозировка рisperидона и палиперидона поддерживалась на прежнем уровне; аripипразол 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 рisperидона 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 рisperидон + аripипразол и палиперидон + аripипразол. Последующие повторные его измерения обнаружили, что уровни пролактина были снижены в группах лечения рisperидоном + аripипразолом (F=29,02, p<0,001) и палиперидоном + аripипразолом (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 аripипразола, по мнению авторов исследования обусловлен, его более высоким сродством к рецептору дофамина по сравнению с рisperидоном и палиперидоном и

его уникальными характеристиками частичного агониста рецептора допамина D_2 [9, 37, 65]. Когда арипипразол вводят вместе с рисперидоном и палипериδοном, арипипразол может конкурировать и ингибировать действие рисперидона и палипериδοна 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 палипериδοном, 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 Levu [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 рisperидона, 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 рisperидон. 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 D_2 , 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 D_2 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. Montejó, 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. Extrapyrarnidal 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.// *Türk 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-HT_{1c}/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 Liao, Qian Guo, Hui Wena, Suoyu Zhubi, Qiongouyang, 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.

Карипразин – современный антипсихотик с благоприятным нейроэндокринным профилем

Доровских И.В.¹, Павлова Т.А.¹, Шайдеггер Ю.М.²

¹ ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ, Московская обл., г. Подольск, ул. Маштакова, тер. 4.

² ФГБУ ННЦН – филиал ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, г. Москва, ул. Ставропольская, д. 27, стр.7.

Контакт: Доровских Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий психиатрическим отделением ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ, Подольск, Россия, эл. почта: ig.dorovskih@yandex.ru

Аннотация: в представленной статье приведён обзор причин и механизмов развития лекарственной гиперпролактинемии (ГП), связанной с приемом антипсихотиков, описаны её основные клинические симптомы. Рассмотрены наиболее вероятные факторы сохраняющейся к настоящему времени высокой частоты развития ГП при применении антипсихотиков в практике врача-психиатра. Представлены современные методы её профилактики и коррекции, разработанные отечественными и зарубежными исследователями. Сделан акцент на важности и необходимости тщательного сбора анамнеза пациента, лабораторно-инструментального обследования, контроля динамики гормональных показателей, правильного выбора терапевтической тактики с целью профилактики ГП и ее своевременного купирования. Рассмотрен нейроэндокринный профиль антипсихотиков последней генерации. Особое внимание уделено частичному агонисту D-2, D3-дофаминовых рецепторов – карипразину. На основании обзора последних клинических исследований, подробно рассмотрены возможности его применения в клинической практике, представлен нейроэндокринный профиль препарата. Оценены перспективы его использования в качестве корректора ГП, ассоциированной с терапией психических расстройств другими антипсихотиками.

Ключевые слова: пролактин; гиперпролактинемия; антипсихотики; коррекция гиперпролактинемии; нейроэндокринный профиль; частичные агонисты D-2, D3-дофаминовых рецепторов; карипразин.

Abstract: this article provides an overview of the causes and mechanisms of drug hyperprolactinemia (GP) associated with the use of antipsychotics, and describes its main clinical symptoms. The most probable factors of the high frequency of GP development that persists to date when using antipsychotics in the practice of a psychiatrist are considered. Modern methods of its prevention

and correction developed by domestic and foreign researchers are presented. Emphasis is placed on the importance and necessity of careful collection of the patient's medical history, laboratory and instrumental examination, monitoring of the dynamics of hormonal indicators, correct choice of therapeutic tactics for the prevention of GP and its timely relief. The neuroendocrine profile of the latest generation of antipsychotics is considered. Special attention is paid to the partial agonist of D-2, D3-dopamine receptors – cariprazine. Based on the review of recent clinical studies, the possibilities of its use in clinical practice are considered in detail, and the neuroendocrine profile of the drug is presented. The prospects of its use as a corrector of GP associated with the treatment of mental disorders with other antipsychotics are evaluated.

Key words: prolactin; hyperprolactinemia; antipsychotics; correction of hyperprolactinemia; neuroendocrine profile; partial agonists of D-2, D3-dopamine receptors; cariprazine.

С открытием традиционных антипсихотиков психиатры столкнулись с проблемой целого ряда побочных нежелательных эффектов нейролептической терапии, в том числе нейроэндокринных, прежде всего, лекарственной гиперпролактинемии (ГП), зачастую остававшуюся без должного внимания. Использование атипичных антипсихотиков, как оказалось, также приводит к нейроэндокринным изменениям, однако с меньшей частотой в сравнении с традиционными антипсихотиками. Несмотря на это, сохраняется неоднозначность ситуации – осведомленность большинства психиатров о возможном развитии лекарственной ГП, её клинических проявлениях и последствиях – галакторея, нарушения менструального цикла (НМЦ), сексуальные дисфункции, развитие остеопороза и повышение риска онкологических заболеваний, не способствует проведению врачами конкретных мероприятий по её профилактике и коррекции [1]. На сложившуюся ситуацию, по всей видимости, оказывают влияние несколько факторов:

1. Отсутствие лабораторных возможностей для оценки гормонального профиля пациентов во многих амбулаторных и стационарных психиатрических лечебных учреждениях, вследствие этого – невозможность и опасения психиатров в отношении устранения клинических проявлений ГП, не подтвержденной анализом крови на содержание пролактина;

2. Недостаточное внимание части психиатров к проблеме лекарственной ГП, отсутствие понимания в необходимости ее обязательного выявления и устранения;

3. Альтернативность клинических эффектов от применения препаратов, использующихся с целью коррекции лекарственной ГП, – агонистов D2-дофаминовых рецепторов (каберголин и бромкриптин), которые могут наряду с устранением ГП приводить к обострению психотической симптоматики;

4. Появление антипсихотиков последнего поколения, таких как арипипразол, карипразин и брекспипразол (препарат, не зарегистрированный в РФ), имеющих принципиально отличающийся механизм действия и более благоприятный профиль переносимости, в особенности нейроэндокрин-

ный. В данной статье рассматриваются современные методы профилактики и коррекции лекарственной ГП, а также нейроэндокринный профиль наиболее безопасного в данном отношении препарата последнего поколения – карипразина.

По различным данным научной литературы, распространенность лекарственной ГП, ассоциированной с применением антипсихотиков, составляет 42%-89% в общей популяции, чаще у женщин в перименопаузальном периоде – 48-93% [2, 3]. Лекарственная ГП приводит к серьезным клиническим нарушениям – галакторея, нарушения менструального цикла (НМЦ), сексуальные дисфункции, в том числе и хроническим – повышение риска развития остеопороза, опухолей гипофиза и онкологии молочной железы [4, 5]. В развитии лекарственной ГП ключевую роль, вероятно, играет блокада антипсихотиками D2-рецепторов тубероинфундибулярного дофаминергического пути, что приводит к снижению секреции дофамина и уменьшению его ингибирующего действия на секрецию пролактина [6].

Для профилактики лекарственной ГП и её клинических проявлений у больных, длительное время принимающих антипсихотики, зарубежным научным сообществом эндокринологов выдвинуты рекомендации по минимизации нежелательных нейроэндокринных эффектов у таких пациентов и улучшению качества их жизни:

1. Подробный сбор первичного анамнеза с учетом выявления эндокринной патологии, как у пациента, так и у его ближайших родственников;
2. Обсуждение с пациентом вероятных нейроэндокринных побочных эффектов планируемой психофармакотерапии, в особенности связанных с развитием ГП, с целью успешного взаимодействия в профилактике и коррекции данных нежелательных явлений;
3. Обязательный контроль уровня пролактина в сыворотке крови до начала терапии и через несколько месяцев у всех больных, принимающих антипсихотики. При этом отсутствие таких симптомов как галакторея и НМЦ не позволяет судить об отсутствии клинических симптомов ГП, необходимо учитывать также возможное возникновение сексуальных дисфункций. Низкий уровень ГП (1000 мМЕ/л) необходимо контролировать 1 раз в 6 месяцев, а при уровне ГП более 3000 мМЕ/л требует обязательного исключения гормонально пролактин-продуцирующей опухоли гипофиза путем инструментальных методов исследования (МРТ, КТ головного мозга) и наблюдения эндокринологом;
4. В случае увеличения дозы антипсихотика уровень пролактина необходимо контролировать спустя несколько месяцев после коррекции дозировки препарата;
5. При выявлении ГП следует также исключить гипогонадизм, с этой целью необходимо определить уровни гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси: ФСГ (фолликулостимулирующий гормон), ЛГ (лютеинизирующий гормон), тестостерон с их последующим контролем 1 раз в 6 месяцев;

6. Любые изменения в молочных железах и менструальном цикле у пациенток женского пола требуют обследования до начала терапии и последующего их контроля 1 раз в 3 месяца;

7. Пациентам, принимающим антипсихотики более 5 лет и при этом страдающих лекарственной ГП, показано проведение денситометрии с целью оценки риска развития остеопороза;

8. Пациентам мужского пола старше 50 лет и пациенткам в постменопаузе, входящим в группу риска переломов из-за снижения плотности костной ткани, при выявлении первых признаков остеопороза необходимо контролировать уровень витамина Д 1 раз в 6 месяцев;

Помимо вышеизложенного предложен ряд терапевтических рекомендаций:

1. При ГП выше 1000 мМЕ/л и наличии ее клинических симптомов возможно несколько вариантов терапевтической коррекции, таких как снижение дозы антипсихотика, введение в терапию препарата с доказанной эффективностью в отношении снижения уровня пролактина (арипризол), либо замена антипсихотика на другой, с более благоприятным нейроэндокринным профилем (карипразин);

2. При высоких уровнях ГП более 2000 мМЕ/л даже при отсутствии клинических проявлений (галакторея, НМЦ) терапевтическая коррекция является обязательной из-за высокого риска отдаленных последствий (остеопороз, онкологические заболевания, сердечно-сосудистая патология) [7].

Исходя из рекомендаций, разработанных отечественными исследователями, можно дополнить следующее:

В случае достижения терапевтически эффективной дозы антипсихотика:

- при развитии ГП и хорошей терапевтической эффективности следует снизить дозу антипсихотика;

- при ГП и недостаточной терапевтической эффективности, следует заменить данный антипсихотик на препарат с более благоприятным нейроэндокринным профилем (например, карипразин).

Рекомендации по контролю уровня пролактина во время проведения антипсихотической терапии препаратами, минимально влияющими на уровень пролактина:

1. Введение в терапию антипсихотиков, снижающих уровень пролактина;

2. При развитии симптомов ГП необходимо ввести в терапию препарат из группы агонистов дофамина (бромкриптин, каберголин);

3. Пациентам, входящим в группу риска, по достижении терапевтически эффективной дозы антипсихотика рекомендовано назначение антипсихотических препаратов, стабилизирующих уровень пролактина [6,8].

Однако все указанные методы контроля и коррекции лекарственной ГП имеют ряд существенных ограничений и недостатков:

- используемые в коррекции лекарственной ГП препараты – агонисты дофамина (бромкриптин, каберголин) действуют альтернативно антипси-

хотикам, приводят к снижению их эффективности и могут способствовать обострению психотической симптоматики;

- уменьшение дозы антипсихотика или его замена на препарат, в меньшей степени влияющий на эндокринный фон пациентов, зачастую приводит к снижению качества выхода пациента из психотического состояния и сопровождается неполной редукцией ГП.

К наиболее эффективным методам коррекции лекарственной ГП, вызванной антипсихотиками, вероятно, относится введение в терапию препаратов, стабилизирующих уровень пролактина, либо переход от антипсихотика, повышающего уровень пролактина к препарату с благоприятным нейроэндокринным профилем переносимости, в частности, оба метода предполагают применение антипсихотиков последнего поколения (арипипразол, карипразин) [9, 10].

В одном из научных обзоров, антипсихотики нового поколения карипразин и арипипразол представлены как препараты, способные приводить к снижению фонового уровня пролактина [11]. В ряде исследований доказано, что арипипразол не только не приводит к развитию ГП, но и в сравнении с плацебо способствует снижению уровня пролактина [12, 13], что связано с его особым рецепторным действием [14]. Однако, проводя сравнение между арипипразолом и карипразином, следует отметить, что в ряде случаев арипипразол не эффективен для коррекции ГП, вызванной некоторыми антипсихотиками. Так, атипичный антипсихотик амисульприд, часто приводящий к развитию ГП, блокирует дофаминовые D2-рецепторы, находящиеся преимущественно за пределами гематоэнцефалического барьера, при этом, несмотря на более высокое сродство к данным рецепторам, арипипразол не может занимать их достаточное количество для того, чтобы коррегировать ГП, вызванную амисульпридом [15]. Учитывая данные относительно лишь частичной эффективности арипипразола при коррекции лекарственной ГП, наиболее интересным представляются аналогичные исследования карипразина.

В ряде краткосрочных и долгосрочных исследований установлено, что карипразин приводит к снижению уровня пролактина от 276,5 мМЕ/л до 362,0 мМЕ/л по сравнению с исходными значениями [11]. В открытом исследовании пациентов с шизофренией, принимавших карипразин в дозах 3-9 мг/сут в течение 12-ти месяцев, проводилась оценка профиля переносимости и долгосрочной безопасности. Уровни пролактина у пациентов снизились в среднем на 361,7 мМЕ/л по сравнению с исходными, а масса тела увеличилась в среднем на 1,5 кг за весь период исследования [16].

В других аналогичных исследованиях, прием карипразина у пациентов с шизофренией в течение года способствовал снижению среднего уровня пролактина по сравнению с фоновым. В одном из них, при оценке массы тела у 33% пациентов отмечалось ее увеличение, у 8% – уменьшение, а среднее увеличение массы тела составило 1,87 кг [17, 18].

В целом, ни в одном из проведенных клинических исследований не отмечалось проявлений лекарственной ГП, которые требовали бы экстрен-

ных мер коррекции или отмены препарата у пациентов, получавших карипразин.

Лишь в некоторых долгосрочных клинических исследованиях у пациентов, принимающих карипразин, отмечалось незначительное повышение уровня пролактина в пределах референсного интервала, а о развитии лекарственной ГП не сообщалось. Кроме того, в проведенных краткосрочных исследованиях отмечалось значимое снижение уровня пролактина от исходного уровня, причем более выраженные у пациентов женского пола в сравнении с мужчинами. У больных с шизофренией и маниакальными эпизодами с психотическими симптомами, наблюдалось снижение уровня пролактина после отмены ранее назначенного антипсихотика, вызывающего ГП и перехода на терапию карипразином [19]. Кроме того, по собственным клиническим наблюдениям, карипразин обладает достаточно мощным, обрывающим психозы, действием в суточной дозе 6 мг.

В исследованиях, посвященных терапии шизофрении, не отмечалось повышения уровня пролактина даже в пределах референсного интервала у больных, получавших карипразин. Более того, не сообщалось о развитии лекарственной ГП и её клинических проявлений в процессе приёма данного препарата. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что применение карипразина в отличие от других антипсихотиков не приводит к развитию лекарственной ГП и ее основных симптомов – галактореи и аменореи у женщин, гинекомастии и сексуальных дисфункций у мужчин. Доказано, что карипразин также не оказывает негативного влияния на почечную функцию, что наряду с отсутствием нейроэндокринных побочных эффектов доказывает безопасность его применения [19].

Таким образом, на сегодняшний день достаточно мощный антипсихотик последнего поколения карипразин имеет наиболее благоприятный нейроэндокринный профиль, не приводит к развитию лекарственной ГП и повышению массы тела пациентов, что позволяет использовать его, как для купирования острых психотических состояний, так и для проведения долгосрочной терапии, обеспечить её нейроэндокринную безопасность и повысить приверженность к лечению хронических больных. Кроме того, применение карипразина ввиду не только отсутствия нейроэндокринных нежелательных явлений, но и клинически доказанной способности снижать уровень пролактина, может быть использовано в качестве успешного метода профилактики и коррекции лекарственной ГП, вызванной другими антипсихотиками.

Литература

1. Lu M.L., Shen W.W., Chen C.H. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008. Vol. 32. № 8. P. 1978–1981.
2. Johnsen E., Jørgensen H.A. Effectiveness of second generation antipsychotics: a systematic review of randomized trials // *BMC Psychiatry*. 2008. Vol. 8. ID 31
3. Wang Z.M., Xiang Y.T., An F.R. 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. Vol. 50. № 4. P. 257–263.
4. Meaney A.M., Smith S., Howes O.D. et al. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 184. P. 503–508.
5. Szarfman A., Tonning J.M., Levine J.G., Doraiswamy P.M. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study // *Pharmacotherapy*. 2006. Vol. 26. № 6. P. 748–758.
6. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114. № 10. С. 122–130.
7. Montejó A.L., Arango C., Bernardo M. et al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia // *Rev. Psiquiatr. Salud Ment. (Barc.)*. 2016. Vol. 9. № 3. P. 158–173.
8. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Медикаментозная коррекция нейролептической гиперпролактинемии. Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2017. №2. С. 79-85.
9. Tewksbury A., Olander A. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia // *Ment. Health Clin*. 2016. Vol. 6. № 4. P. 185–190.
10. Tuplin E.W., Holahan M.R. Aripiprazole, a drug that displays partial agonism and functional selectivity // *Curr. Neuropharmacol*. 2017. Vol. 15. № 8. P. 1192–1207.
11. Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I. et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review // *Ther. Clin. Risk Manag*. 2017. Vol. 13. P. 757–777.
12. Kasper S., Lerman M.N., McQuade R.D. et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2003. Vol. 6. № 4. P. 325–337.
13. Potkin S.G., Saha A.R., Kujawa M.J. 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. Vol. 60. № 7. P. 681–690.

14. Holt R.I., Abdelrahman T., Hirsch M. et al. The prevalence of undiagnosed metabolic abnormalities in people with serious mental illness // *J. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 24. № 6. P. 867–873.
15. Chen C.K., Huang Y.S., Ree S.C., Hsiao C.C. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 34. № 8. P. 1495–1499.
16. Cutler A.J., Durgam S., Wang Y. et al. 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. Vol. 23. № 1. P. 39–50.
17. Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy // *Adv. Ther.* 2013. Vol. 30. № 2. P. 102–113.
18. Durgam S., Greenberg W.M., Li D. et al. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week extension study // *Psychopharmacology (Berl.).* 2017. Vol. 234. № 2. P. 199–209.
19. Reagila (cariprazine): assessment report / European Medicines Agency, 2017 // www.ema.europa.eu.

Карипразин: нейроэндокринные и метаболические аспекты переносимости у больных с психическими расстройствами

Горобец Л.Н., Литвинов А.В.

Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава России – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Резюме

В обзорной статье проведен анализ данных научных публикаций, касающийся психоэндокринологических и метаболических проблем терапии современным антипсихотиком третьего поколения – карипразином у больных шизофренией и биполярным аффективным расстройством. В сравнительном аспекте приведены данные о частоте встречаемости и степени выраженности отдельных антропометрических и биохимических показателей нейроэндокринных дисфункций. Представлены данные сравнительных исследований по влиянию отдельных антипсихотиков в сравнении с карипразином, а также различных доз препарата на уровни пролактина, липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, глюкозы, триглицеридов, а также на изменения массы тела больных с психическими расстройствами, в частности, с учетом возрастного фактора. Показаны преимущества карипразина по профилю безопасности и переносимости в отношении гиперпролактинемии (ГП) и метаболических нарушений.

Ключевые слова: карипразин, шизофрения, биполярное аффективное расстройство, гиперпролактинемия, повышение массы тела, дислипидемия, гипергликемия, триглицериды.

Контакт: gorobetsln@mail.ru

При разработке и внедрении новых антипсихотических препаратов проблема их переносимости и безопасности (побочных эффектов в целом и нейроэндокринных дисфункций – НЭД, в частности) приобретает все большее значение и является одной из важных составляющих на современном этапе оптимизации терапии у психических больных. С одной стороны, это связано со сформировавшейся в последние годы парадигмой оценки основных параметров психофармакотерапии (ПФТ), которая свидетельствует о том, что для достижения оптимального результата лечения необходим учет не только эффективности, но и переносимости (безопасности) применяемой ПФТ. С другой стороны, побочные эффекты (ПЭ) в значительной степени ухудшают качество жизни и социальное функционирование пациентов, снижают удовлетворенность проводимым лечением, что приводит к нарушению режима приема препаратов вплоть до полного отказа от терапии. Кроме того, метаболические побочные эффекты ухудшают соматическое здоровье больных с психическими заболеваниями, способствуя развитию

ряда соматических заболеваний, ведущих к инвалидности и уменьшению продолжительности жизни данной категории пациентов [1,2,3].

Клиническая эффективность и безопасность любого антипсихотического препарата определяется следующими основными параметрами: его химической формулой, способностью связывания с белками, регулирующими фармакокинетику и лекарственной формой. Так, химическая формула антипсихотика определяет его специфический аффинитет к моноаминергическим рецепторам в ЦНС, а также различные взаимодействия с липидными структурами мембраны. Именно эти параметры в наибольшей степени определяют характерный для каждого препарата спектр эффективности, с одной стороны, и формирование тех или иных побочных эффектов – с другой. Кроме того, важными характеристиками антипсихотика являются его способность проникать через гематоэнцефалический барьер (взаимодействие с транспортером Р-гликопротеина), а также характер метаболических превращений в печени с участием печеночного фермента CYP2D6 (лекарственные взаимодействия). Также определенное значение имеет лекарственная формула препарата: таблетированные или инъекционные формы. Таким образом, клиническая эффективность и переносимость антипсихотика является результатом сочетания всех вышеуказанных характеристик [4].

Как показали визуализационные исследования мозга, условием для достижения терапевтического эффекта антипсихотических препаратов является их связывание с более чем 65% D_2 -рецепторов в базальных ганглиях [5]. В то же время, повышенная частота экстрапирамидных расстройств (ЭПС) отмечается, когда степень взаимодействия со стриарными D_2 -рецепторами превышает 80–85%. К настоящему времени установлено, что высокий процент связывания препарата с D_2 -рецепторами в тубероинфундибулярной области приводит к повышению частоты развития нейролептической гиперпролактинемии (НГП). Этот факт свидетельствует о довольно узком «окне» связывания с D_2 -рецепторами (65%-85%) для достижения оптимального клинического эффекта и минимизации побочных эффектов, связанных с дофаминовой нейротрансмиссией [6]. Вместе с тем, ЭПС и НГП не являются единственными побочными эффектами ПФТ. Большое значение для соматического здоровья психически больных имеет частота развития и выраженность метаболических нарушений при ПФТ, к которым относятся фармакогенная (более 7% от исходной) прибавка массы тела (ФПМТ); повышение массы тела (ПМТ); нарушения метаболизма глюкозы в виде гипергликемии (ГГ), инсулинорезистентность (ИР) и дислипидемия (ДЛ) [3].

В этой связи в последние годы усилия психофармакологов направлены на разработку препаратов, не уступающих по эффективности уже существующим, но обладающих минимальным спектром побочных (в частности, эндокринных и метаболических) эффектов. К таким препаратам, несомненно, можно отнести карипразин.

Карипразин обладает частичным агонизмом к D_2 - и D_3 -рецепторам с преимущественным воздействием на D_3 -рецепторы [7], демонстрирует частичную агонистическую активность в отношении 5-HT_{1A}-рецепторы, антагонизм в отношении рецепторов 5-HT_{2B}, более низкое сродство к рецепторам 5-HT_{2A} и H_1 , а также незначительное сродство к рецепторам 5-HT_{2C} и адренергическим α_1 . Следует отметить, что метаболические побочные эффекты, такие как повышение массы тела (ПМТ), ассоциируются, как правило, со сродством к рецепторам 5-HT_{2C} и H_1 . [8]. У карипразина высокая биодоступность при пероральном введении препарата, он легко преодолевает гемато-энцефалический барьер благодаря его липофилии. Карипразин метаболизируется преимущественно цитохромом P450 3A4, изоэнзим (CYP3A4) частично метаболизируется через CYP2D6 [4].

Карипразин не обладает гепатотоксичностью, не вызывает повышения уровня печеночных трансаминаз или иных лабораторных изменений функции печени, не стимулирует выработку CYP3A4 или CYP1A2 в печени, и слабо угнетает CYP2D6 и CYP3A4. Он также не блокирует и не индуцирует изоферменты цитохрома P450 печени и имеет низкий риск межлекарственных взаимодействий [4]. Вместе с тем из-за большого T_{1/2} как самого карипразина, так и его активных метаболитов и длительного времени, необходимого для установления его стационарной концентрации в крови, в официальную инструкцию к препарату было добавлено предупреждение о том, что при терапии карипразином более взвешенная оценка его переносимости возможна только спустя несколько недель [9].

Анализ обзоров отечественных авторов [10,11,12] и зарубежных исследований обнаружил ряд публикаций, касающихся изучения эффективности терапии карипразином в отношении позитивной и негативной симптоматики у больных шизофренией и мании у больных с биполярным аффективным расстройством (БАР I), а также проблем безопасности препарата, в основном, в отношении неврологических ПЭ. Вместе с тем следует отметить, что в большинстве работ значительно меньше внимания уделено гормональным и биохимическим исследованиям (метаболическим показателям). На наш взгляд, проблема безопасности препарата в отношении формирования нейроэндокринных и метаболических ПЭ имеет важное значение в связи с большой представленностью соматической патологии у больных с психическими расстройствами [3]. Отсутствие или незначительный процент формирования указанных ПЭ при антипсихотической терапии в значительной степени будут способствовать сохранению соматического здоровья пациентов.

Поиск результатов исследований, позволяющих оценить профиль эндокринных и метаболических побочных эффектов у больных с расстройствами шизофренического спектра при терапии карипразина, проводился на базе ресурсов PubMed и MEDLINE (2013-2020 гг.) с использованием ключевых слов «карипразин», «шизофрения», «биполярное аффективное

расстройство», «масса тела», « гиперпролактинемия», «гипергликемия», «дислипидемия».

В данном обзоре нами предпринята попытка обратить внимание на указанные аспекты переносимости и безопасности терапии карипразином.

Безопасность применения карипразина при шизофрении

Применение карипразина, по опубликованным к настоящему времени результатам клинических исследований, выявило его значительное преимущество по сравнению с плацебо в отношении купирования психопатологической симптоматики у пациентов с шизофренией.

В то же время следует отметить, что препарат, как правило, обладает хорошей переносимостью и наиболее характерные для антипсихотиков второго поколения (АВП) побочные эффекты в виде метаболических нарушений и повышения уровня пролактина при применении карипразина не достигают степени клинической значимости.

По данным ряда РКИ [13,14,15,16], карипразин имеет в среднем менее выраженные по сравнению с другими недавно одобренными FDA антипсихотиками второго поколения (АВП), такими как азенапин, луразидон, илоперидон и брекспипразол, а также по сравнению с арипипразолом метаболические ПЭ. В частности, по сравнению с ними, как сообщается в указанных публикациях, он в меньшей степени влияет на ПМТ, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию или гипергликемию, реже вызывает развитие СД 2-го типа и метаболического синдрома. В предварительных данных по исследованию длительной терапии карипразином обнаружены клинически значимые разнонаправленные изменения массы тела: повышение у 33% пациентов (в среднем на 1,87 кг) и снижение – у 8% [14]. Уровень метаболических ПЭ при применении карипразина статистически значимо не отличается от плацебо. По мнению S. Durgam и соавт. (2016), низкий уровень метаболических ПЭ при применении препарата связывается с отсутствием у него антагонизма к М3-холинергическим рецепторам, а также с его низкой аффинностью к гистаминовым H1- и серотониновым 5-HT2C-рецепторам.

Так, по данным клинического исследования Caccia S. и соавт. (2013), фармакогенная прибавка массы тела (ФПМТ) ($\geq 7\%$ от исходных показателей) отмечалась у значительно меньшего количества больных при применении различных дозировок карипразина (1,5 мг; 3,0 мг; 4,5 мг) по сравнению с рисперидоном, хотя авторы отмечают, что ФПМТ был выше по сравнению с плацебо. Средние значения прибавки массы тела (ПМТ) при плацебо и карипразине составили 0,3 кг и 0,43 кг, соответственно, то есть практически не различались [17].

В III фазе клинических исследований [18] была проведена оценка эффективности и безопасности карипразина у пациентов с обострением шизофрении. Пациентов рандомизированно распределяли в группы, которые в течение 6 недель периода двойной слепой терапии получали карипразин в

дозах 3-6 мг, карипразин в дозах 6-9 мг либо плацебо. Из пациентов, включенных в выборку для анализа безопасности (плацебо, n=147; карипразин 3-6 мг/сут, n=151; карипразин 6-9 мг/сут, n=148), программу исследования завершили 60,5 % участников. Средние изменения показателей метаболизма были незначительными и аналогичными во всех группах. Частота развития метаболических нежелательных явлений (НЯ) была примерно равной во всех группах; только гипертриглицеридемия (2 случая в группе плацебо и 1 случай в группе применения карипразина в дозах 6-9 мг/сут.) и повышение концентрации холестерина в крови (1 случай в группе плацебо и 1 случай в группе применения карипразина в дозах 6-9 мг/сут.) были зарегистрированы более чем у 1 пациента. В период терапии только у 5 пациентов (2 случая в группе плацебо, 1 случай в группе применения карипразина в дозах 3-6 мг/сут и 2 случая в группе применения карипразина в дозах 6-9 мг/сут.) наблюдался сдвиг исходных концентраций холестерина, триглицеридов или глюкозы выше пороговых значений. Средние изменения массы тела и окружности талии были незначительными и аналогичными во всех группах. Увеличение исходной массы тела на 7% и чаще отмечалось в группах, получавших карипразин в дозах 3-6 мг/сут. (8 %) и 6-9 мг/сут. (11%), чем в группе плацебо (4%).

В многонациональном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах [19] оценивались эффективность, безопасность и переносимость карипразина для профилактики рецидивов у взрослых больных шизофренией. Общая продолжительность терапии составила 97 недель. Купирование острой симптоматики осуществлялось карипразином 3-9 мг/сут. в течение 20-недельного открытого лечения, состоящего из 8-недельной фазы введения гибкой дозы и 12-недельной фазы стабилизации фиксированной дозы. Стабильные пациенты, которые завершили открытое лечение, были рандомизированы на продолжение приема карипразина (3, 6 или 9 мг/сут.) или плацебо для двойного слепого лечения (до 72 недель). В общей сложности 264/765 пациентов завершили открытое лечение; 200 пациентов были рандомизированы на двойное слепое назначение плацебо (n=99) или лечение карипразином (n=101). Долгосрочный профиль безопасности в этом исследовании соответствовал профилю безопасности, наблюдавшемуся в предыдущих клинических испытаниях карипразина [13,14].

В другом открытом исследовании [20] проводилась оценка долгосрочной безопасности и переносимости карипразина у 93 пациентов с шизофренией. Пациенты, включенные в это исследование, завершили 6-недельное рандомизированное, плацебо- и активно контролируемое исследование с показателями по CGI-S ≤ 3 ; $\geq 20\%$ и значимым снижением показателей по PANSS получали гибко дозированный метипазин -1,5-4,5 мг/сут. в течение до 48 недель. Примерно 50% (46/93) пациентов завершили открытое лечение в течение 48 недель. Повышение массы тела обнаружено в 12% случаев. Средние изменения метаболических параметров как правило были неболь-

шими и не имели клинического значения. Средние значения ПМТ составили 1,9 кг за весь период терапии. Не было выявлено случаев прекращения приема препарата, связанного с изменением метаболических параметров или массы тела.

Определенный интерес представляют данные о динамике гормональных и биохимических показателей, полученные Cutler A. и соавт. (2018) в годичном открытом исследовании 752 пациентов с шизофренией, принимавших карипразин в дозах 3–9 мг/сут., в котором проводилась оценка долгосрочной безопасности и переносимости препарата у больных шизофренией [21]. Включались как новые пациенты (383), так и пациенты, которые участвовали в одном из двух предварительных исследований: RGH-MD-04 или RGH-MD-05 (369). RGH-MD-04 – 6-недельное двойное слепое исследование с фиксированной дозой, в котором пациенты были рандомизированы на карипразин 3 или 6 мг / сут., плацебо или арипипразол 10 мг/сут. RGH-MD-05 представлял собой 6-недельное двойное слепое исследование с фиксированной/гибкой дозой, в котором пациенты были рандомизированы на карипразин 3–6 мг/сут., карипразин 6–9 мг/сут. или плацебо. В общей сложности 586 пациентов получали терапию карипразином, 39% из них завершили исследование. Наиболее распространенным ($\geq 10\%$) наблюдаемым метаболическим побочным эффектом было повышение массы тела, которое отмечено в 10% случаев.

Средние показатели общего холестерина, а именно, сдвиги от нормально-пограничных исходных значений (< 240 мг/дл) до высоких значений (≥ 240 мг/дл) в конце открытого исследования наблюдались у 24 из 486 (4,9%) пациентов; для ЛПНП сдвиги от нормально-пограничных (< 160 мг / дл) до высоких (≥ 160 мг/дл) наблюдались в 16 из 504 (3,2%) пациентов; для ЛПВП – сдвиги от нормальных (≥ 40 мг/дл) до низких значений (< 40 мг/дл) наблюдались в 52 из 418 (12,4%) пациентов; для триглицеридов, сдвиги от нормально-пограничного (< 200 мг/дл) до высокого (≥ 200 мг/дл) значения наблюдались у 36 из 460 (7,8%) пациентов; для глюкозы натощак, сдвиги от нормально-нарушенного (< 126 мг/дл) до высокого (≥ 126 мг/дл) наблюдались в 31 из 523 (5,9%) пациентов и составляли в среднем 5 мг/дл. Среднее увеличение массы тела и окружности талии наблюдалось во время открытого исследования карипразина: 26,3% пациентов имели $\geq 7\%$ увеличение от фоновых показателей массы тела, при этом средние показатели ПМТ увеличились на 1,5 кг в течение исследования. Пациенты, отнесенные к категории недостаточного веса (ИМТ $< 18,5$) в начале исследования, имели самый высокий процент клинически значимого увеличения веса (40%). Уровни пролактина несколько снижались ($-15,3$ нг/мл) [21].

Долгосрочная безопасность карипразина, показана в работе Nasrallah H., Earley W., Cutler A. и соавт. (2017), где были проанализированы данные двух 48-недельных открытых исследований по применению гибких доз препарата [22]. Результаты оценивались в объединенной группе (пациенты, которые получали ≥ 1 дозы карипразина в течение открытого периода

лечения) и обобщены с использованием описательной статистики для всей группы карипразина и для групп модальной суточной дозы (1,5-3, 4,5-6 и 9 мг/сут.).

Результаты анализа показали, что из 679 пациентов, получавших карипразин, 40,1% завершили исследование. Как и в других сопоставимых по длительности исследованиях ПМТ отмечалось у $\geq 10\%$ пациентов. Снижение средних значений ряда биохимических показателей во всех группах доз карипразина: пролактина на -15,4 нг/мл; общего холестерина -5,3 мг/дл, липопротеинов низкой плотности -3,5 мг/дл; липопротеинов высокой плотности (-0,8 мг/дл), что говорит об отсутствии дозозависимости для метаболических параметров. Среднее изменение массы тела составило 1,58 кг; увеличение и уменьшение массы тела $\geq 7\%$ отмечено у 27% и 11% пациентов соответственно. В этих объединенных анализах данных из двух долгосрочных открытых исследований лечение карипразином в целом было безопасным и хорошо переносимым. Результаты подтверждают безопасность и переносимость карипразина в пределах рекомендуемой FDA дозы от 1,5 до 6 мг/сут. при шизофрении.

Необходимо подчеркнуть, что в целом в клинических исследованиях применения различных дозировок карипразина [13,17,20] были отмечены лишь незначительные повышения в контрольных диапазонах уровней пролактина, наблюдаемых у пациентов, получавших карипразин, и не сообщалось о клинических проявлениях гиперпролактинемии. Среднее снижение уровня пролактина от исходного было отмечено во всех группах лечения. 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 у самок крыс [23].

Высказывается предположение, что снижение уровня пролактина, наблюдаемое у пациентов с шизофренией, где лечение первой линии включает антипсихотики различных групп, было очень вероятным из-за прекращения приема ранее принимаемого антипсихотического средства, которое потенциально вызывало увеличение пролактина и нормализации во время лечения карипразином. Таким образом, гиперпролактинемия и связанные с ней клинические проявления, такие как галакторея, аменорея и гинекомастия у мужчин, по-видимому, не являются такой же проблемой при терапии карипразином, как при терапии другими антипсихотическими препаратами с пролактогенной активностью.

Безопасность применения карипразина при БАР

Доказательную базу безопасности карипразина в отношении эндокринных и метаболических побочных исследований с достаточно высоким уровнем методологических подходов составили ряд исследований [24,25,26].

Шестинедельное исследование безопасности низких и высоких доз карипразина у 497 пациентов с острой и смешанной манией (БАР I) включало

no-drug washout период до 7 дней, 3 недели двойного слепого лечения и 3-недельное наблюдение безопасности [24]. Пациентам случайным образом назначали (1: 1: 1) плацебо (156 пациентов), карипразин 3–6 мг/сут. (161 пациент) или карипразин 6–12 мг/сут. (164 пациента). Было показано, что при терапии как низкими (3–6 мг/сут.), так и высокими (6–12 мг/сут.) дозами карипразина отмечались средние изменения метаболических параметров по сравнению с исходными (Табл.1).

Табл. 1.

Метаболические параметры в исследовании [24].

Параметры	Плацебо		Карипразин			
	n	Изменения (SD)	n	Изменения при дозировке 3 - 6 мг (SD)	n	Изменения при дозировке 6 - 12 мг (SD)
Холестерин общий, mg/dL	156	-2,2 (31,9)	161	0,9 (39,1)	164	-1,2 (36,1)
Холестерин низкой плотности, mg/dL	156	1,9 (26,5)	161	0,1 (32,1)	164	1,4 (31,6)
Холестерин высокой плотности, mg/dL	156	-2,6 (11,2)	161	-1,8 (12,5)	164	-1,6 (10,2)
Триглицериды, mg/dL	156	-7,3 (82,5)	161	14,3 (75,4)*	164	-6,2 (69,9)
Глюкоза натощак, mg/dL	140	3,6 (23,5)	148	8,1 (26,5)	149	6,4 (21,0)
Пролактин, ng/mL	147	-7,8 (29,0)	152	-5,8 (26,0)	154	-8,7 (24,2)

* – $p < 0,05$ vs placebo.

Как видно из данных табл. 1, изменения значений уровней общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, глюкозы натощак и пролактина были схожими в группах за исключением значимо более выраженных изменений уровней триглицеридов при дозировке карипразина 3–6 мг относительно группы плацебо. Средние изменения массы тела и окружности талии были небольшими и одинаковыми как для карипразина (3–6 мг.: 0,6 кг и 0,4 см; 6–12 мг.: 0,6 кг и 0,7 см), так и для плацебо (0,3 кг и 0,8 см). Авторы подчеркивают, что поскольку продолжительность исследования безопасности составляла всего 3 недели, для более взвешенной оценки влияния карипразина на метаболические показатели необходимы более длительные наблюдения.

Durgam S., Starace A., Li D. и соавт. (2015) опубликовали данные многонационального многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах с гибкой дозой для оценки эффективности и безопасности карипразина 3–12 мг/сут.

при лечении острых маниакальных или смешанных эпизодов, связанных с БАР 1 [25].

Исследование состояло из no-drug washout периода до 4 дней, трехнедельного двойного слепого лечения и двухнедельного последующего наблюдения за безопасностью пациентов, которые завершили или преждевременно прекратили прием препарата. Пациенты были рандомизированы на основе 1: 1 либо гибко дозированного карипразина 3–12 мг/сут., либо плацебо. Карипразин вводили в дозе 1,5 мг/сут., дозу увеличивали до 3 мг/сут. на 2 день, и после этого дозу увеличивали с шагом 3 мг до максимум 12 мг/сут. на 5 день на основе ответа и переносимости. В случае проблем переносимости, дозировка может быть уменьшена на 3 мг до минимума 3 мг/сут. Пациенты были госпитализированы в период скрининга без лекарств (до 4 дней до рандомизации). Те, кто соответствовали критериям включения, были рандомизированы и оставались в больнице в течение как минимум 14 дней после начала двойного слепого лечения. Начиная с 14-го дня, пациенты могли быть выписаны, если были выполнены все следующие критерии: клиническая глобальная оценка тяжести (CGI-S) 15 баллов ≤ 3 , отсутствие значительного риска для суицидального или насильственного поведения и готовность к выписке, по мнению исследователей. Если клиническое ухудшение произошло после выписки, пациенты могли быть повторно помещены в больницу или помещены в программу дневного лечения.

После трех недель двойного слепого лечения или после преждевременного прекращения лечения во время фазы двойного слепого лечения пациентов оценивали на предмет безопасности в течение дополнительных двух недель; в течение этого периода они получали лечение в обычном порядке по усмотрению исследователя. Всего было обследовано 348 пациентов и 238 пациентов были рандомизированы для проведения двойного слепого лечения, а у 236 пациентов проведено исследование безопасности (60% пациентов в США, 30% в Индии и 10% в России).

Частота клинически значимого ПМТ при терапии карипразином была невысокой и не превышала 10%. Средние изменения метаболических параметров были незначительными и схожими между группами, за исключением глюкозы натощак; повышение уровня глюкозы натощак было значительно выше у пациентов с карипразином по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Тем не менее, процент пациентов, переходящих от нормального (<100 мг/дл) или преддиабетического (от 100 до <126 мг/дл) уровня глюкозы на исходном уровне к высоким пост-базовым уровням (≥ 126 мг/дл), был низким и сходным между группами. Средние изменения метаболических параметров исследования приведены в Табл. 2. Уровни пролактина снизились в обеих группах лечения (карипразин: $-3,0$ нг/мл; плацебо: $-3,3$ нг/мл).

Табл. 2.

Метаболические параметры исследования [25].

Параметры	Плацебо (n=118)		Карипразин (n=118)	
	n	Среднее значение (SD)	n	Среднее значение (SD)
Масса тела				
Базальная	118	79,3 (20,0)	118	75,0 (20,3)
Изменение	117	-0,1 (2,1)	118	0,6 (2,0)
Холестерин общий, мг/дл				
Базальный	114	179,6 (42,7)	116	177,7 (41,7)
Изменение	114	2,8 (30,3)	116	0,0 (28,2)
Холестерин низкой плотности, мг/дл				
Базальный	114	105,7 (37,5)	116	103,7 (35,1)
Изменение	114	3,2 (29,1)	116	-0,3 (25,3)
Холестерин высокой плотности, мг/дл				
Базальный	114	46,8 (12,1)	116	50,1 (14,7)
Изменение	114	-1,0 (10,2)	116	-0,8 (11,0)
Триглицериды, мг/дл				
Базальные	114	135,1 (78,1)	116	119,3 (63,6)
Изменение	114	2,5 (72,8)	116	5,9 (65,0)
Глюкоза натощак, мг/дл				
Базальная	104	93,6 (18,3)	110	88,9 (15,7)
Изменение	104	-0,2 (19,9)	110	7,7 (21,0)*

* – $p < 0,05$ versus placebo.

Целью исследования, проведенного Earley W, Durgam S. и соавт. (2017) было определение безопасности и переносимости карипразина при лечении острых маниакальных или смешанных эпизодов, связанных с БАР I[26]. Проанализированы объединенные данные из 3 краткосрочных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с гибкими дозами карипразина, что дало возможность изучить безопасность и переносимость у большого числа пациентов. Средние изменения метаболических параметров представлены в Табл. 3.

Изменения уровня липидов в целом были одинаковыми для карипразина и плацебо за исключением повышения уровней триглицеридов у пациентов с терапией карипразином 3–6 мг/сут. Вместе с тем, большие стандартные отклонения предполагают, что эти данные могут быть не значимыми, и этот результат может быть просто случайным отклонением. Увеличение по сравнению с исходным уровнем средних уровней глюкозы натощак было более значительным в группах, получавших карипразин, чем в группе, получавшей плацебо. Количество пациентов с нормальным/нарушенным уровнем глюкозы на исходном уровне, которые перешли на высокие пост-

базальные уровни, было немного больше в группах, получавших карипразин, по сравнению с плацебо, хотя дозозависимого ответа не наблюдалось. ФПМТ $\geq 7\%$ отмечена с низкой частотой ($<3\%$) во всех группах лечения, но она была несколько выше в группе с карипразином 9–12 мг/сут., чем в группах с плацебо или 3–6 мг/сут. карипразина.

Кроме того, карипразин не ассоциировался с гиперпролактинемией. Средние показатели изменений уровня гормона составили: -6,2 (22,2); -5,1 (26,3); -7,9 (25,2), соответственно группам.

Табл. 3.

Средние изменения метаболических параметров [26].

Показатели	Плацебо (n=442)	Карипразин, средние дозировки		
		3,6 мг/сут. (n=263)	9-12 мг/сут. (n=360)	Всего (n=623)
Метаболические параметры				
Липиды, значимые изменения (SD)				
Общий холестерин, мг/дл	3,8 (30,8)	1,4 (36,9)	0,1 (32,1)	0,7 (34,1)
Холестерин низкой плотности, мг/дл	5,0 (26,8)	−0,4 (31,1)	1,1 (26,9)	0,5 (28,6)
Холестерин высокой плотности, мг/дл	−0,9 (10,7)	−1,2 (11,2)	−1,0 (10,5)	−1,1 (10,8)
Триглицериды натощак, мг/дл	−4,4 (72,2)	8,7 (63,1)	−0,6 (67,3)	3,1 (65,7)
Сдвиги в уровнях липидов, n/N1 (%)				
Общий холестерин – нормальный/пограничный (<240 мг/дл) до высокого (≥240 мг/дл)	36/374 (9,6)	24/223 (10,8)	24/328 (7,3)	48/551 (8,7)
Холестерин низкой плотности – нормальный/пограничный (<160 мг/дл) to high (≥160 мг/дл)	36/344 (10,5)	19/200 (9,5)	15/315 (4,8)	34/515 (6,6)
Холестерин высокой плотности – нормальный (≥40 мг/дл) до низкого (<40 мг/дл)	59/300 (19,7)	31/199 (15,6)	51/260 (19,6)	82/459 (17,9)
Триглицериды – нормальный/пограничный (<200 мг/дл) до высокого (≥200 мг/дл)	52/325 (16,0)	35/194 (18,0)	38/286 (13,3)	73/480 (15,2)
Глюкоза, значимые изменения (SD)				
Глюкоза натощак, мг/дл	1,7 (20,5)	6,6 (23,0)	7,2 (20,5)	7,0 (21,5)

Сдвиги в уровнях глюкозы, п/N1 (%)				
Нормальный/пониженный (<126 мг/дл) до высокого (≥126 мг/дл)	24/374 (6,4)	23/215 (10,7)	30/326 (9,2)	53/541 (9,8)
Повышенный ≥10 мг/дл	151/384 (39,3)	110/219 (50,2)	169/331 (51,1)	279/550 (50,7)
Масса тела, значимые изменения (SD)				
Масса тела (кг)	0,17 (2,17)	0,53 (2,05)	0,55 (2,08)	0,54 (2,07)
Окружность талии (см)	0,40 (4,80)	0,52 (3,35)	0,36 (2,65)	0,43 (3,00)
Клинически значимые изменения массы тела, п/N1 (%)				
≥7% повышение в сравнении с базисной (%)	7/439 (1,6)	2/259 (0,8)	10/360 (2,8)	12/619 (1,9)
≥7% уменьшение в сравнении с базисной (%)	7/439 (1,6)	2/259 (0,8)	4/360 (1,1)	6/619 (1,0)

16 недельное открытое исследование у 402 пациентов с БАР 1, было проведено Ketter T.A. и соавт. (2018) [27]. Диапазон разрешенных доз карипразина в этом исследовании был выше (3–12 мг/сут.), чем в предыдущих долгосрочных открытых исследованиях карипразина у пациентов с шизофренией (1,5–4,5 и 3–9 мг/сут.) [20,21]. Тем не менее, данные о безопасности карипразина в этом исследовании в целом соответствовали данным, полученным в вышеуказанных 48-недельных открытых исследованиях карипразина при шизофрении. Средние изменения метаболических параметров у исследованных больных представлены в табл. 4.

Табл. 4.
Средние изменения метаболических параметров [27].

Показатели	Карипразин (n=402)
Общий холестерин, мг/дл	–5,0 (32,8)
Холестерин низкой плотности (ХНП) натошак, мг/дл	–2,8 (27,4)
Холестерин высокой плотности (ХВП) натошак, мг/дл	–2,1 (10,7)
Триглицериды натошак, мг/дл	4,8 (73,0)
Глюкоза натошак, мг/дл	5,5 (17,1)
Инсулин, пмоль/л	33,7 (143,5)
Креатинфосфокиназа, U/L	47,9 (330,4)
Пролактин, нг/мл	–3,8 (17,8)
Масса тела (кг)	0,9 (3,5)

Средние изменения лабораторных метаболических параметров как правило не имели клинического значения. Сдвиги от нормальных исходных значений к повышенным значениям в конце открытого лечения произошли у <11% пациентов по соответствующим метаболическим параметрам.

Средние фоновые значения МТ составили 86,5 кг; средний фоновый ИМТ составлял 29,2 кг/м², что находится в диапазоне избыточного веса (25,0–30,0).

При этом повышение средних показателей МТ было менее 1 кг; ФПМТ от исходного уровня наблюдалось у 9,3% пациентов, что, по мнению авторов, может быть связано с увеличением длительности лечения.

В связи с тем, что риск сердечно-сосудистой заболеваемости / смертности, включая сердечно-сосудистые заболевания, гипертензию, гиперлипидемию, ожирение и диабет являются одними из наиболее распространенных заболеваний у пациентов с БАР 1, малые средние изменения и клинически незначимые эффекты карипразина на метаболические показатели, которые наблюдались у пациентов с ожирением в этом исследовании, особенно важны.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ряд метаболических ПЭ может возникать реже, если карипразин назначается в диапазоне доз, рекомендованных FDA для острых маниакальных/смешанных эпизодов, связанных с БАР I (3–6 мг/сут.), чем при более высоких дозах.

Основным ограничением этого исследования был открытый дизайн и отсутствие контрольной группы для сравнения. Понимание частоты возникновения клинических или лабораторных отклонений, наблюдаемых при лечении карипразином, также было ограничено из-за отсутствия контроля плацебо.

Безопасность применения карипразина при БДР и шизофрении у подростков и пожилых пациентов

Отдельного внимания заслуживает анализ двух исследований, касающихся изучения безопасности терапии карипразином, проведенных Fava M. и соавт. (2018) и Szatmári B. и соавт. (2020) [28,29].

В первом из них, 19-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании 2-й фазы оценивалась эффективность, безопасность и переносимость добавления карипразина (0,1–0,3 и 1,0–2,0 мг/сут.) в качестве аугментации к антидепрессанту (циталопрам, дулоксетин, эсциталопрам, сертралин или венлафаксин) при резистентности к терапии у пациентов с БДР [28].

Из 502 пациентов, зарегистрированных в открытый период, 403 завершили лечение и 172 (42,7%) были классифицированы как респондеры. Из 231 нонреспондеров, начавших двойное слепое лечение, 81, 76 и 74 были рандомизированы на плацебо, карипразин 0,1–0,3 мг/сут. и 1,0–2,0 мг/сут., соответственно. 89,1% пациентов завершили лечение. Большинство преждевременных прекращений (3,9%) было связано с нарушениями протокола, и причины прекращения были в целом сопоставимы между группами. Средние значения изменений метаболических параметров представлены в табл. 5.

Табл. 5

Средние изменения метаболических параметров [28].

Параметры	Плацебо		Карипразин			
	n	Значимые изменения (SD)	n	Значимые изменения при дозировке 0,1-0,3 мг/сут. (SD)	n	Значимые изменения при дозировке 1-2 мг/сут. (SD)
Холестерин общий, ммоль/л	78	0,2 (0,8)	75	0,0 (0,8)	67	0,1 (1,1)
Холестерин низкой плотности, ммоль/л	78	0,1 (0,7)	75	0,0 (0,7)	67	0,1 (0,8)
Холестерин высокой плотности, ммоль/л	78	0,0 (0,2)	75	0,0 (0,2)	67	0,0 (0,2)
Глюкоза натощак, ммоль/л	68	0,0 (0,6)	68	0,1 (0,8)	58	0,1(0,8)
Пролактин, нг/мл	78	0,8 (3,6)	75	1,7 (3,8)	67	4,9 (9,3)

Средние изменения метаболических показателей были в целом сопоставимы при разных методах лечения за исключением уровней пролактина, причем показатель имел большее среднее увеличение при применении карипразина 1,0–2,0 мг/сут., чем при приеме плацебо. В целом, карипразин показал хорошую переносимость, и клинические метаболические ПЭ, возникающие при лечении (частота $\geq 5\%$ и удвоенная частота группы плацебо) в обеих группах дозировки, включали только повышенный аппетит. Изменения окружности талии (см): -0,2 (4,5); -0,4 (4,5); 0,2 (4,7) и ИМТ (кг/м²): 0,2 (0,9); 0,0 (0,9); 0,5 (1,3) были небольшими и сопоставимыми в группах лечения.

Ограничения текущего исследования включали трудности оценки переносимости в амбулаторных условиях и план исследования с фиксированной и гибкой дозой, который может быть более репрезентативным в реальной практике, но мешает анализу безопасности конкретных доз. Вместе с тем, авторы приходят к выводу, что дозировка карипразина 1,0–2,0 мг/сут., используемая в настоящем исследовании, была слишком малой для достижения как терапевтической значимости, так и оценки ПЭ, что требует дальнейших исследований для характеристики оптимальной терапевтической дозы карипразина, а также его эффективности, безопасности и переносимости в качестве дополнительного лечения для взрослых с БДР.

Второе исследование, представленное Szatmári B. и соавт. (2020) касалось, в частности, изучения профиля безопасности у подростков (от 13 до 18 лет) и пожилых (от 65 лет) пациентов, получавших карипразин. Были проанализированы данные двух клинических исследований (одно педиа-

трическое исследование I фазы и одно клиническое исследование III фазы у пациентов 65 лет и старше) [29].

Карипразин был исследован в открытом многонациональном многоцентровом клиническом исследовании I фазы у 49 подростков с шизофренией в возрасте от 13 до 18 лет (EudraCT Number: 2016-002327-29). Пациенты в исследовании были разделены на 3 когорты в зависимости от дозы карипразина: 1 группа - 1,5 мг/сут.; группа 2 - 3,0 мг/сут.; группа 3 - 6,0 мг/сут. Каждая когорта была далее разделена на возрастные группы. Группа включала пациентов в каждом из следующих возрастных диапазонов: от 13 до <15 лет (возрастная группа A), от 15 до <18 лет (возрастная группа B) и от 18 до 40 лет (возрастная группа C). Всего было девять подгрупп (1A, 1B, 1C, 2A, 2B и т.д.), основанных на дозе и возрастном диапазоне. Оценки безопасности для этой популяции пациентов были тщательно подобраны. Были включены стандартные измерения безопасности клинических испытаний, такие как сообщения о спонтанных побочных явлениях, физикальное обследование, клиническая лабораторная диагностика (гематология, химия сыворотки, измерение пролактина и анализ мочи), электрокардиограмма (ЭКГ) и показатели жизненно важных функций (артериальное давление, частота пульса, температура тела и масса тела). Как сообщают авторы, в педиатрической популяции карипразин, как правило, хорошо переносился в течение 4-недельного периода лечения без каких-либо серьезных ПЭ или ранних прекращений, связанных с исследуемым препаратом. Как правило, результаты соответствовали предыдущим результатам по безопасности для взрослого населения. Не было выявлено четкой тенденции, что количество ПЭ будет выше в младшей возрастной группе или что частота ПЭ будет увеличиваться с дозой. Никаких клинически значимых различий не наблюдалось ни в клинических лабораторных исследованиях, ни в показателях жизненно важных функций.

Карипразин был исследован в 48-недельном открытом исследовании, проведенном в Японии, включающем пациентов с хронической фазой шизофрении у пожилых пациентов в возрасте от 65 до 74 лет (ClinicalTrials.gov. NCT01625897, исследование A002-A7). Основной целью исследования была оценка долгосрочной безопасности, переносимости и эффективности карипразина в этой популяции пациентов. Пациенты были рандомизированы на карипразин или на рисперидон, и после периода фиксированной дозы 2–4 недели пациенты продолжали в течение 48 недель в соответствующей группе лечения с гибкой дозировкой 1,5–9 мг/сут. (1,5 мг, 3 мг, 6 мг или 9 мг) карипразина или 2–12 мг/сут. (2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 10 мг или 12 мг) рисперидона.

Было рандомизировано 125 пациентов, 83 пациента получали карипразин и 42 рисперидон. Из 125 пациентов 27 были в пожилой возрастной группе (≥ 65 лет при осознанном согласии), из которых 17 получали карипразин и 10 рисперидон.

У 16/17 (94,1%) пациентов в группе карипразина и 10/10 (100%) в группе рисперидона выявлен как минимум один ПЭ. Из-за ограниченного числа пациентов наиболее распространенные ПЭ были определены как побочные явления, о которых сообщили более двух пациентов. В группе карипразина наиболее частыми ПЭ были бессонница, гипертония и ПМТ. В группе рисперидона наиболее часто отмечаемыми ПЭ были ГП, бессонница и паркинсонизм, что соответствует профилю безопасности рисперидона.

Метаболические параметры (включая общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП и триглицериды) не показали значительных изменений во время исследования. Единственным исключением является глюкоза, которая к концу исследования увеличилась в группе лечения карипразином со среднего базового уровня 104,9 мг/дл на 20,8 мг/дл. Уровни пролактина повышались при лечении рисперидоном с 23,614 до 62,486 нг/мл, в то время как в группе карипразина уровни пролактина снижались с 19,325 до 5,429 нг/мл. Что касается массы тела, сообщалось о незначительном ее увеличении, однако ФПМТ не происходило. В отношении пожилого населения, как и для подросткового, можно сделать вывод, что метаболические ПЭ в целом соответствовали тем показателям, которые наблюдалось ранее у взрослого населения.

Основным ограничением представленных данных – и это актуально для обеих возрастных групп – является то, что параметры эффективности не оценивались, поскольку основной целью было охарактеризовать безопасность карипразина в этих группах пациентов. Дополнительные общие ограничения заключаются в том, что оба исследования были открытыми, с малым количеством пациентов. Таким образом, представленные данные о профиле безопасности карипразина в этих возрастных группах можно считать предварительными, и для более взвешенной его оценки необходимы дальнейшие исследования. С другой стороны, представленные данные о безопасности не противоречат профилю безопасности для карипразина, который был охарактеризован для большого числа взрослых пациентов во время краткосрочного или длительного лечения.

Есть также некоторые специфические для исследования ограничения представленных данных. В исследовании A002-A7 только 17 пожилых пациентов в возрасте от 65 до 74 лет лечились карипразином, и выбранный диапазон доз составлял 1,5–9 мг/сут., что шире, чем окончательно утвержденный диапазон дозы 1,5–6 мг/сут. для карипразина для лечения шизофрении. Поскольку схема дозирования была гибкой, субъекты, подвергшиеся лечению, не были в равной степени распределены по исследуемым уровням доз 1,5, 3, 6 и 9 мг/сут.. Доза 4,5 мг/сут. вообще не исследовалась. Представленные данные по безопасности относятся только к исследованию на популяции японцев, что также может считаться ограничивающим фактором.

В педиатрическом исследовании только 6–10 пациентов получали 1, 5, 3 или 6 мг/сут. карипразина в возрастных группах (от 13 до <15 лет и от 15 до <18 лет). Это число пациентов является низким, чтобы судить о возможной разнице толерантности между возрастными группами от 13 до <15 лет и от

15 до <18 лет. Доза 4,5 мг/сут. также не исследовалась. Продолжительность исследования составляла 28 дней, и это, вероятно, недостаточно для оценки долгосрочной безопасности карипразина, которая может иметь решающее значение в случае некоторых мер безопасности, таких как метаболические параметры или ПМТ.

Заключение

Таким образом, полученные к настоящему времени данные показывают наличие благоприятного эндокринологического и метаболического профиля безопасности и переносимости карипразина, что выгодно отличает его от представителей как первого, так и второго поколений антипсихотиков. Следует также отметить, что данные, полученные в РКИ, зачастую лишь в определенной степени оказываются полезными в повседневной психиатрической практике. Необходимо подчеркнуть, что при назначении любого антипсихотического препарата требуется учет не только полного спектра его эффективности и безопасности, но и индивидуальные особенности пациента (факторы риска, наследственность, лекарственная совместимость и др.). Только при таком персонализированном подходе к назначению ПФТ можно добиться оптимального результата у больных с психическими расстройствами.

Список литературы

1. Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Поляковская Т.П. Психозендокринологические аспекты переносимости пролонгированных форм антипсихотиков у больных с расстройствами шизофренического спектра // Психиатрия и психофармакотерапия. 2013. Том 15, №4. 12-19.
2. Мосолов С.Н. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям//Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / Под ред. С.Н.Мосолова. М.: 2012.11-60.
3. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2014. Том 114. №10. 122-130.
4. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press. 4rd Ed. 2013.
5. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response and side effects: a double - blind PET study of first - episode schizophrenia. // Am. J. Psychiatry. 2000. 157 (4). 514 - 520.
6. Kapur S., Langlois X., Vinkern P. et al. The differential effects of atypical antipsychotics on prolactin elevation are explained by their differential blood - brain disposition: a pharmacological analysis in rats. // J/ Pharmacol Exp Ther. 2002. 302 (3). 1129-1134.

7. Choi Y.K., Adham N., Kiss B., Gyertyán I., Tarazi F.I. Long-Term Effects of Cariprazine Exposure on Dopamine Receptor Subtypes // *CNS Spectrums*. 2014. 19. 268-277.

8. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry*. 2006;51:480-491.

9. Correll C.U., Jain R., Meyer J.M., Periclou A., Carrothers T., Barabássy Á., Patel M., Earley W. Relationship between the timing of relapse and plasma drug levels following discontinuation of cariprazine treatment in patients with schizophrenia: indirect comparison with other second-generation antipsychotics after treatment discontinuation // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019. 15. 2537-2550.

10. Шмуклер А.Б. Карипразин – антипсихотик с новыми уникальными потенциальными возможностями для лечения шизофрении и аффективных расстройств // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2014. Т. 24. №2. 72-75.

11. Медведев В.Э. Карипразин – новый антипсихотик для лечения шизофрении. Современная терапия психических расстройств. 2019;2:22-29. DOI: 10.21265/PSIPH2019.59.55.004

12. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Морозов П.В. Эффективность карипразина в лечении шизофрении, особенно с преобладанием негативной симптоматики // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2018. Том 20, №5. 27-37.

13. Durgam S, Starace A, Li D, et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial // *Schizophr Res*. 2014. 152. 450-457.

14. Citrome L., Durgam S., Lu K., Ferguson P., Laszlovszky I. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2016. 77. 109-115.

15. Durgam S., Litman R., Papadakis K., Li D., Németh G., Laszlovszky I. Cariprazine in the treatment of schizophrenia: A proof-of-concept trial // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2016. 31. 61-68.

16. Earley W., Durgam S., Lu K., Laszlovszky I., Debelle M., Kane J.M. Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2017. 32. 319-328.

17. Caccia S. Invernizzi R.W., Nobili A., Pasina I. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia // *Therapeutics and clinical risk management*. 2013. Vol. 9. 319-328.

18. Kane J. M., Zukin S., Wang Y., Lu K., Ruth A., Nagy K., Laszlovszky I., Durgam S. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, phase III clinical trial // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2015. 35. 367-373.

19. Durgam S., Earley W., Li R., Li D., Lu K., Laszlovszky I., Fleischhacker W.W., Nasrallah H.A. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Schizophr. Res*. 2016. 176. 264-271.

20. Durgam S., Greenberg W.M., Li D., Lu K., Laszlovszky I., Németh G., Migliore R., Volk S. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: Results from a 48-week, open-label extension study // *Psychopharmacology*. 2017. 234. 199-209.
21. Cutler A., Durgam S., Wang Y., Migliore R., Lu K., Laszlovszky I., Németh G. 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.
22. Nasrallah H., Earley W., Cutler A., Wang Y., Lu K., Laszlovszky I., Németh G., Durgam S. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: A post hoc pooled analysis // *BMC Psychiatry*. 2017. 17. 305.
23. Assessment report: Reagila / International non-proprietary name: cariprazine / European Medicines Agency, 2017 . www.ema.europa.eu/contact
24. Calabrese J.R., Keck P.E., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovszky I., Németh G., Durgam S. Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in patients with acute and mixed mania associated with bipolar I disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2015. 76. 284-292.
25. Durgam S., Starace A., Li D., Migliore R., Ruth A., Németh G., Laszlovszky I. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial // *Bipolar. Disord*. 2015. 17. 63-75.
26. Earley W., Durgam S., Lu K., DeBelle M., Laszlovszky I., Vieta E., Yatham L.N. Tolerability of cariprazine in the treatment of acute bipolar I mania: A pooled post hoc analysis of 3 phase II/III studies // *J. Affect. Disord*. 2017. 215. 205-212.
27. Ketter TA, Sachs GS, Durgam S, Lu K, Starace A, Laszlovszky I, Németh G. The safety and tolerability of cariprazine in patients with bipolar I disorder: A 16-week open-label study // *J. Affect. Disord*. 2018. 225. 350-356.
28. Fava M, Durgam S, Earley W, Lu K, Hayes R, Laszlovszky I, Németh G. Efficacy of adjunctive low-dose cariprazine in major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2018. 33. 312-321.
29. Szatmári B., Barabássy Á., Harsányi J., Laszlovszky I., Sebe B., Gál M., Shiragami K., Németh G. Cariprazine safety in adolescents and the elderly: Analyses of clinical study data // *Front Psychiatry*. 2020. 11 (article 61). 1-11.

Cariprazine: neuroendocrine and metabolic aspects of tolerance in patients with mental disorders

Gorobets L.N., Litvinov A.V.

Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the FSBI “National medical research centre of psychiatry and narcology of V.P. Serbsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

The review article analyzes the data of scientific publications concerning the psychoendocrinological and metabolic problems of therapy with the modern third generation antipsychotic, cariprazine, in patients with schizophrenia and bipolar disorder. In a comparative aspect, data on the incidence and severity of individual anthropometric and biochemical indicators of neuroendocrine dysfunctions are presented. The data of comparative studies on the effect of individual antipsychotics in comparison with cariprazine, as well as different doses of the drug on the levels of prolactin, high density lipoproteins (HDL) and low density lipoproteins (LDL), glucose, triglycerides, as well as changes in body weight of patients with mental disorders, in particular, taking into account the age factor. The advantages of cariprazine in terms of safety and tolerability in relation to hyperprolactinemia (HP) and metabolic disorders are shown.

Key words: cariprazine, schizophrenia, bipolar disorder, hyperprolactinemia, weight gain, dyslipidemia, hyperglycemia, triglycerides.

Contact: gorobetsln@mail.ru

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, дислипемии, 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, составляло 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 B.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 zipрасидоном не вызывает значимых повышений МТ [11, 96, 22]. Повышение МТ при терапии zipрасидоном сопоставимо с таковым при терапии галоперидолом [46]. Также надо отметить, что перевод пациентов с терапии клозапином и оланзапином на терапию zipрасидоном 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 zipрасидон, 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 zipрасидоном (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 zipрасидон выявлено не было [97].

Согласно данным научной литературы, влияние арипипразола на метаболические показатели сходно с таковыми у zipрасидона. 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 нейрорептиков 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 гиперпролактинемию [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% ($4,2 \pm 4,7$ кг), в группе оланзапина – 7,1% ($5,4 \pm 4,6$ кг), в группе рисперидона – 2,8% ($2,3 \pm 2,8$ кг) и в группе галоперидола – 0,3% ($0,2 \pm 0,2$ 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

оланзапином 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 > ziprasidon = 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 ziprasidon 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 рисперидона. 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 CATIE 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 CATIE 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 ziprasидоном (-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 zipрасидон 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 азенепина, лurasидона 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 лurasидона, 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 дислипопроотеидемии, 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 клинко-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. – N 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. Bustillo 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 asenapine, 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 asenapine 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., Abdin 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

*Горобец 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 Van K., 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 5НТ-рецепторов неизбежно приводит к увеличению массы тела и способствует гипергликемии. Важное значение имеет блокада определенного подтипа серотониновых рецепторов. Как показали исследования, блокада атипичными нейролептиками 5НТ2а-рецепторов непосредственно вызывает снижение чувствительности гипоталамических нейронов насыщения, что вызывает у психически больных переедание 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 5НТ1а-рецепторов ответственна за снижение в крови уровня инсулина и формирования состояния гипергликемии [44, 76]. Одновременная блокада 5НТ2а- и 5НТ1а-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 Н₁-рецепторов атипичными и типичными нейролептиками с антигистаминной активностью и величиной прибавки массы тела. Исследования показали что, представители АА – клозапин, оланзапин, обладающие высоким средством к Н₁-рецепторам, дают наибольшую прибавку массы тела [52, 69, 77, 92]. Зипразидон же и сертиндол имеют низкое средство к Н₁-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 5НТ1а-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, выразившийся 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 ГГНС 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 предрасположения 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 – адипоцитокинов, 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., Благосклонная 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 средств 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 Saf.* – 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., Droney 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 Psychiatric Press, 1998.
85. Schmid 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.

Роль нейролептического ожирения в формировании гипогонадизма у пациентов с параноидной шизофренией

*Буланов В.С., Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Василенко Л.М.
Московский НИИ психиатрии – филиал
ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

Введение

Эндокринологические исследования последних десятилетий показали, что ожирение любой этиологии может быть связано с изменением концентрации половых стероидных гормонов [7, 8, 9, 18]. Но до настоящего времени остается открытым вопрос о том, первичны ли нарушения секреции тестостерона или вторичны по отношению к ожирению. По этому поводу существуют различные мнения. У некоторых авторов [8, 18] гормональные нарушения считаются вторичными, поскольку снижение массы тела нормализует показатели тестостерона. В других исследованиях показано, что гормональные изменения первичны и это положение, в частности, подтверждается экзогенным введением тестостерона, после которого у мужчин существенно уменьшается количество висцерального жира [21, 31].

По данным Дедова И.И., Мельниченко Г.А. [9], ожирение у мужчин – один из главных факторов развития гипогонадизма и проблем с половой функцией. По статистике, среди мужчин с ожирением более 30% страдают эректильной дисфункцией и мужским бесплодием [30]. Кроме того, обнаружена высокая распространенность гипогонадизма у мужчин с метаболическим синдромом (до 100 % при окружности талии более 102 см) [15].

В эндокринологии диагноз гипогонадизма у мужчин устанавливают на основании данных анамнеза, клинической картины, подтвержденной данными лабораторного и инструментального исследований. Согласно последним рекомендациям, диагноз гипогонадизма следует выставять только мужчинам с симптомами, внешними проявлениями и однозначно сниженным уровнем тестостерона в сыворотке менее 12 нмоль/л [14, 16]. При этом в качестве начального диагностического теста при гипогонадизме рекомендуется анализ уровня утреннего общего тестостерона в сыворотке крови. Тестостерон – преобладающий гормон в крови мужчины, вырабатывается преимущественно (95%) яичками, в значительно меньших количествах – корой надпочечников; образуется из холестерина. В сутки в плазму крови выделяется около 6 мг тестостерона, незначительное количество откладывается в яичках. В плазме тестостерон транспортируется при помощи секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ) или других белков крови, например альбумина. Небольшая часть циркулирует в крови в свободной – форме [9].

Доказано, что дефицит тестостерона, как основного анаболического гормона, приводит к значительному снижению физической активности, роль которой для снижения массы тела весьма значительна. Более того, есть мнения о том, что причина гипогонадизма у тучных мужчин – это абдоминальное ожирение. Поскольку у мужчин, в отличие от женщин, отложение жировой ткани происходит, в большинстве случаев, в абдоминальной области, принято считать это наиболее важным фактором риска развития различных гормональных и метаболических нарушений, в том числе, гипогонадизма [8, 20]. Накопленные данные свидетельствуют, что висцеральный жир производит различные провоспалительные факторы, такие как цитокины, которые ингибируют синтез тестостерона в яичках путем прямой блокировки фермента, участвующего в синтезировании тестостерона [21, 28].

Также было высказано предположение, что увеличение массы жировой ткани при ожирении может привести к увеличению активности ароматазы. Ароматаза излишних жировых тканей в повышенном количестве приводит к превращению андрогенов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены E1 и E2, подавляющие по амплитуде и частоте выделение как гонадотропин релизинг-гормона, так и лютеинизирующего гормона (ЛГ). А это, в конце концов, не может не повлиять на снижение концентрации тестостерона в крови, то есть, на развитие вторичного гипогонадизма [12, 25, 26].

Следует отметить, что повышение массы тела, вплоть до формирования нейролептического ожирения и метаболического синдрома у психически больных в процессе антипсихотической терапии является распространенным побочным нейроэндокринным эффектом. По данным различных авторов, около 80% пациентов имеют прибавку массы тела, которая у 40% лиц достигает степени ожирения [1, 2, 24].

Несмотря на то, что еще в 90-е годы 20 столетия были опубликованы данные исследований о снижении уровня тестостерона у больных с психическими расстройствами и повышенной массой тела при проведении психофармакотерапии (ПФТ) [11], до настоящего времени изучению взаимосвязи между уровнем тестостерона и нейролептическим ожирением у больных шизофренией уделялось крайне мало внимания,

Этот факт можно объяснить с позиций ряда авторов, которые считают, что при антипсихотической терапии причиной снижения уровня тестостерона и формирования гипогонадизма является нейролептическая гиперпролактинемия, которая и приводит к нарушениям мужской половой функции, значительно снижающей качество жизни пациентов [4, 6, 13].

В последние годы наблюдается повышение интереса к уточнению взаимосвязи между ожирением и гипогонадизмом у больных шизофренией в процессе ПФТ и связано это с более внимательным отношением к соматическому здоровью психически больных, рассмотрению вопроса о сохранении их фертильности и улучшении качества жизни, в частности, сохранности сексуальной составляющей [3, 5].

К настоящему времени уже накоплены данные зарубежных исследований, подтверждающих связь между избыточной массой тела, ожирением и снижением секреции тестостерона [19, 22, 23, 29]. Вместе с тем, ряд данных, касающихся распространенности и особенностей формирования гипогонадизма у пациентов с нейрорепроductive ожирением требуют уточнения.

Цель исследования – оценка роли нейрорепроductive ожирения в формировании гипогонадизма у больных параноидной шизофренией

Материалы, методы и дизайн исследования

В исследование были включены 64 пациента мужского пола в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $35,2 \pm 8,4$) с верифицированным диагнозом параноидная шизофрения (F.20) проходившие амбулаторное лечение в отделении психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России в 2018-2019 г.г. Средняя длительность заболевания составила $5,8 \pm 3,6$ лет.

Все пациенты получали антипсихотическую терапию рisperидоном в дозе от 2 до 6 мг в сутки в таблетированной форме (средняя суточная доза составляла $2,8 \pm 1,9$ мг), длительность терапии составляла – $12,4 \pm 2,6$ мес. Пациенты включались в исследование согласно следующим критериям: соответствие пациентов критериям МКБ-10 диагноза (F.20) – параноидная шизофрения; возраст от 18 до 53 лет; монотерапия рisperидоном; наличие повышенной массы тела, избыточной массы тела или ожирения. Критерии исключения: женский пол; органические заболевания ЦНС; эндокринные заболевания; тяжелые формы соматических заболеваний. 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.).

Дизайн исследования – открытое, сравнительное, нерандомизированное. Исследование пациентов проводилось однократно на момент обращения пациентов с жалобами на повышение массы тела в процессе терапии рisperидоном.

Основными методами исследования являлись: клинко-анамнестический; клинко-эндокринологический, сексологический (шкала ASEХ); антропометрический (масса тела, рост, индекс массы тела, объем талии), биохимический и клинко-статистический.

Определение уровней содержания гормонов пролактина, общего тестостерона и эстрадиола проводилось натошак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования Multiscan Agent («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио». Референсные значения гормонов: пролактин – 50-500 мМЕ/л, общего тестостерона – 10-38 нмоль/л, общего эстрадиола – 30-68 пг/мл. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» версия 7.0 с вычислением средних значений (М) и ошибки среднего ($\pm SE$).

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 достоверными при $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Полученные средние значения антропометрических и гормональных показателей у исследованных больных представлены в табл.1.

Табл. 1.

Антропометрические и биохимические характеристики исследованных больных

Антропометрические и биохимические показатели	Средние значения
Масса тела (кг)	96,4±14,7
ИМТ (кг/м ²)	27,48±1,24
ОТ (см)	102,4±18,2
Уровень пролактина (мМЕ/л)	868,6±385,7
Уровень тестостерона (нмоль /л)	13,3±4,4
Уровень эстрадиола (пг/мл)	43,9±21,4

Основной жалобой пациентов при обращении являлось повышение масса тела, которое на фоне проводимой антипсихотической терапии прогрессировало у 28,87% пациентов за последние 12 месяцев и составляло в среднем 2,7±0,2 кг. У остальных пациентов показатели массы тела сохраняли относительную стабильность. Средний показатель ИМТ у всех исследованных больных превышал 25 кг/м², что соответствовало критериям избыточной массы тела. Среднее значение окружности талии (ОТ) соответствовало абдоминальной форме ожирения по критериям метаболического синдрома [10, 17]. У большинства пациентов (70,3%) повышение массы тела наблюдалось в течение первого года терапии и в 82,3% случаев сопровождалось повышенным аппетитом в виде увеличения количества приемов пищи и повышения ее калорийности. В тех случаях, когда пациенты не меняли пищевого поведения и не увеличивали физическую активность, масса тела постепенно повышалась на протяжении всего курса терапии. В 17,7% случаев пациенты были обеспокоены увеличением массы тела и введение ими ограничительных мер в рацион питания и увеличение физических нагрузок приводило к стабилизации процесса.

Средние значения уровней тестостерона и эстрадиола у обследованных больных находились в нормативном диапазоне, а средний уровень пролактина превышал верхние границы референсных значений. Повышение уровня пролактина отмечалось у 74,2% пациентов, средние значения составили $1069,6 \pm 398$ мМЕ/л. У 53,13% пациентов уровень тестостерона был ниже 12,0 нмоль/л, что позволяло по лабораторным диагностическим критериям [16] расценивать их как пациентов с гипогонадизмом. Средние значения уровня тестостерона у данных больных соответствовали $7,82 \pm 3,1$ нмоль/л. В 16,1% случаев отмечалось повышение уровня эстрадиола ($99,4 \pm 23,3$ пг/мл). При проведении корреляционного анализа значимых корреляций между уровнями пролактина, тестостерона и эстрадиола не найдено. Были выявлены значимые отрицательные корреляции между величинами ИМТ и уровнями тестостерона ($r = -0,4959$; $p = 0,000719$) и ОТ с уровнем тестостерона ($r = -0,464$; $p = 0,014$). Исходя из результатов анализа данных можно предположить, что выявленный гормональный дисбаланс, а именно нарушение соотношения тестостерон/эстрадиол, по всей вероятности, связан не с повышением уровня пролактина, тем более, что повышение его уровня было несущественным, а скорее всего, с наличием ожирения.

Для уточнения выдвинутого нами предположения, показатель ИМТ был использован как группирующий признак, позволив разделить пациентов на 2 группы: 1 группу составили 26 пациентов с ожирением - ИМТ >30 кг/м²; во 2 группу вошли 38 пациентов с показателями ИМТ <30 кг/м².

Табл. 2.

Демографические характеристики пациентов 1 и 2 групп.

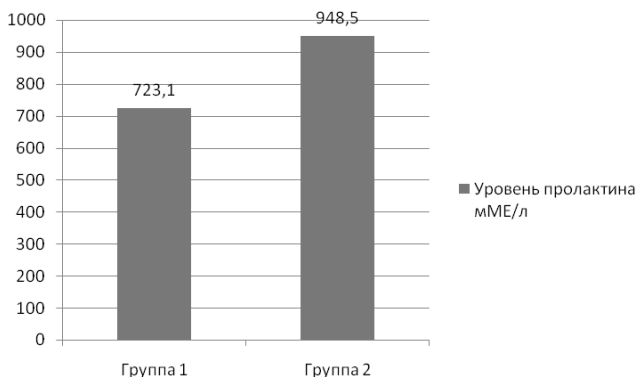
Параметр	Пациенты с ИМТ >30 кг/м ² (1 группа)	Пациенты с ИМТ <30 кг/м ² (2 группа)	Статистическая значимость (p)
Кол-во пациентов	26	38	0,08
Возраст, лет	$26,8 \pm 4,4$	$29,3 \pm 5,1$	0,07
Длительность заболевания, лет	$7,7 \pm 4,4$	$3,9 \pm 4,4$	0,0012
Средняя сут. доза, мг	$2,6 \pm 1,5$	$2,3 \pm 1,1$	0,1

Как видно из данных табл. 2, выделенные группы были сопоставимы по возрасту и средней суточной дозе рисперидона, но значимо ($p = 0,0012$) различались по длительности заболевания. Мы полагаем, что более длительное применение антипсихотиков при отсутствии коррекционных и профилактических мероприятий (рациональный режим питания, умеренные физические нагрузки, медикаментозная коррекция ожирения) приводит к прогрессированию формирования нейрорептического ожирения у пациентов, что согласуется с данными большинства научных исследований [3, 4, 27, 30].

Незначительная гиперпролактинемия отмечалась у пациентов обеих групп (диагр.1). Средний показатель пролактина во второй группе был выше, чем в первой, однако не достигал уровня статистической значимости (1 группа – $723,1 \pm 269,4$ мМЕ/л; 2 группа – $948,5 \pm 310,6$ мМЕ/л; $p = 0,09$). Средние уровни эстрадиола соответствовали нормативным показателям в обеих группах и не имели статистически значимых различий (1 группа – $48,1 \pm 19,2$ пг/мл; 2 группа – $43,1 \pm 17,5$ пг/мл; $p = 0,29$).

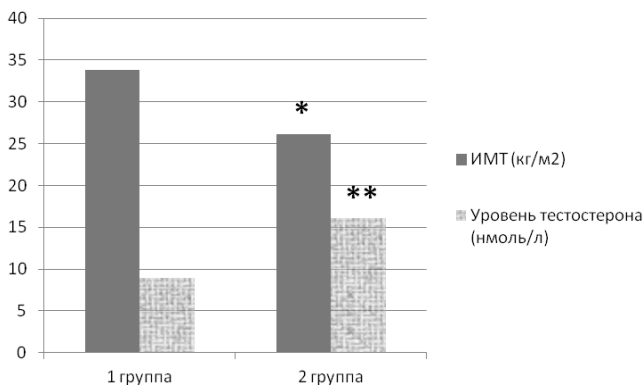
Диагр. 1.

**Средние показатели уровня пролактина
в группах исследованных больных.**



Диагр. 2.

**Средние значения ИМТ и уровня тестостерона
в группах исследованных больных.**



* – $p=0,00012$

** – $p=0,000025$

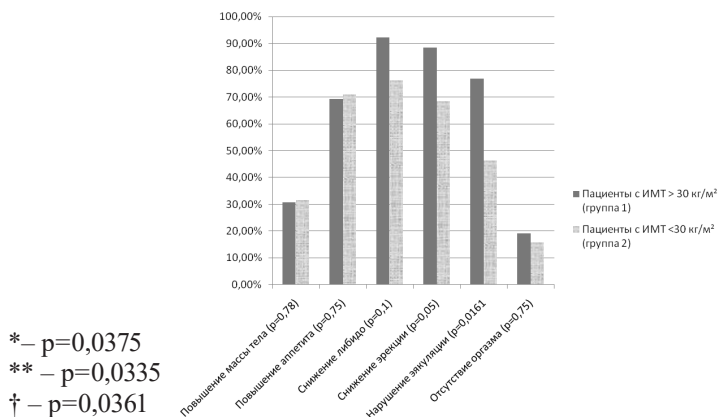
Как видно из данных диагр. 2, у пациентов первой группы средние значения ИМТ были выше и значимо отличались от показателей во второй группе (1 группа – $33,8 \pm 6,5$; 2 группа – $26,1 \pm 4,3$; $p=0,00012$). Средний уровень тестостерона у пациентов напротив, был значимо ($p=0,000025$) ниже в первой группе, по сравнению со второй группой ($9,0 \pm 1,5$ нмоль /л и $16,1 \pm 3,4$ нмоль /л, соответственно). Полученные данные позволяют предположить, что повышение массы тела до показателей ИМТ, соответствующих ожирению ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$), приводит к снижению уровней тестостерона. Негативное влияние абдоминального ожирения на формирование гипогонадизма подтверждено результатами корреляционного анализа, который выявил статистически значимую отрицательную корреляцию между уровнем тестостерона, ИМТ и ОТ. В данном исследовании не выявлено значимой взаимосвязи между гиперпролактинемией, индуцированной ризперидоном, и уровнем тестостерона в отличие от более ранних наших и ряда зарубежных исследований [4,6,13]. Более того, у больных с ожирением уровень пролактина оказался ниже, чем у больных с повышенной массой тела. Возможно, это обстоятельство связано с малочисленностью больных в группах и незначительным превышением уровня пролактина верхних референсных значений у исследованных больных.

Структура клинко-эндокринных нарушений в исследуемых группах была связана с двумя основными симптомокомплексами: 1) метаболические нарушения (повышение массы тела и аппетита); 2) сексуальные дисфункции (снижение либидо, снижение эректильной функции, нарушение эякуляции и отсутствие оргазма).

Результаты сравнения частоты встречаемости клинко-эндокринных нарушений за последние 12 месяцев представлены на диагр. 3.

Диагр. 3.

**Частота встречаемости клинко-эндокринных нарушений
у исследованных больных.**



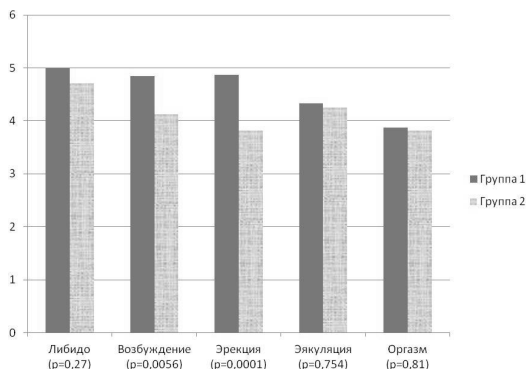
Повышение массы тела наблюдалось у трети пациентов в обеих группах (1 группа – 26,3% случаев; 2 группа – 31,6% случаев), а повышение аппетита отмечалось у подавляющего большинства исследуемых (69,2% и 71,05% случаев, соответственно). Анализ особенностей пищевого поведения показал, что у пациентов первой группы приоритет в качественном составе принимаемой пищи составляли легкие углеводы (сладости, мучные изделия, газированные напитки и т.д.). При этом количество принимаемой пищи определялось субъективно – не чувством сытости, а ощущением переполнения желудка. Пациенты второй группы были менее ориентированы на качественный состав пищи, для них приоритетное значение имело количество принимаемой пищи, при этом чувство сытости так же наступало только при ощущении переполнения желудка. Стоит отметить и тот факт, что пациенты с избыточной массой тела (2 группа) в 1,6 раза чаще обращали внимание на избыточное потребление пищи и дефицит физической активности и предпринимали активные действия по устранению данных проблем (сокращение порций принимаемой пищи, исключение высококалорийных продуктов, умеренные физические нагрузки), в сравнении с пациентами 1 группы, где отмечалось ожирение.

Анализ представленности сексуальных дисфункций у обследованных пациентов показал сопоставимость групп по высокой частоте встречаемости снижения либидо (1 группа – 92,3% ; 2 группа – 76,3%) и низкой частоте жалоб на отсутствие оргазма (1 группа – 19,2%; 2 группа – 15,8%). В то же время, пациенты с ожирением значимо чаще обнаруживали снижение эрекции (1 группа – 88,5%; 2 группа – 68,4%; $p=0,05$) и нарушения эякуляции (1 группа – 76,9%; и 46,4%; $p=0,0161$).

Рассматривая клиническую картину сексуальных нарушений была выявлена различная степень выраженность данной симптоматики (в баллах) у пациентов 1 и 2 групп, результаты которой представлены на диагр.4

Диаграмма 4.

Показатели выраженности сексуальных нарушений по шкале ASEX (максимальные значения – 5 баллов).



Исходя из данных диагр. 4, можно отметить общие и отличительные черты в выраженности нарушений составляющих копулятивный цикл у пациентов в обеих группах. Степень выраженности снижения либидо приближалась к своим максимальным значениям (1 группа – 4,99 и 2 группа – 4,71 баллов) и характеризовалось полным отсутствием или выраженным угасанием полового влечения. Возбуждение при сексуальном контакте или использовании визуальных стимулов, практически отсутствовало у пациентов с ожирением и было в значительной степени подавлено у больных с избыточной массой тела (1 группа – 4,85 баллов; 2 группа – 4,12 баллов). Разница в степени снижения возбуждения у пациентов 1 и 2 групп достигала статистической значимости ($p=0,0056$). Выраженность эректильной дисфункции также значимо была более высокой у пациентов с ожирением (1 группа – 4,87; 2 группа – 3,81 баллов; $p=0,0001$). Данная дисфункция проявлялось в отсутствии спонтанных утренних эрекций и невозможности вызвать эрекцию физической стимуляцией при половом контакте и без такового. У пациентов с избыточной массой тела эректильная функция была более сохранна, при сходном отсутствии спонтанных утренних эрекций, но возникала проблема удержания эрекции в момент полового акта. Не смотря на то, что эякуляторная дисфункция была более характерна для больных с ожирением, степень выраженности этой симптоматики была сопоставима в обеих группах и не имела статистической значимости различий (1 группа – 4,33; 2 группа – 4,25 баллов; $p=0,754$). Для данного нарушения было характерно значительное снижение количества эякулята, изменения его качественного состава, преждевременная эякуляция или её отсутствие. Оргазмические нарушения также в одинаковой степени выраженности присутствовали у пациентов обеих групп (1 группа – 3,87; 2 группа – 3,81 баллов; $p=0,81$) и характеризовались снижением яркости оргазма, нарушением фазности его протекания и эякуляцией без удовлетворения.

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании подтверждено, что повышение массы тела у больных с психическими расстройствами при проведении ПФТ до показателей ИМТ, соответствующих ожирению, сопровождается снижением уровней тестостерона, эрекции, полового возбуждения и нарушением эякуляции. Определенная роль абдоминального варианта нейрорепитического ожирения в формировании гипогонадизма подтверждена результатами корреляционного анализа. Полученные данные свидетельствуют о необходимости своевременного выявления и профилактики формирования нейрорепитического ожирения и метаболического синдрома у больных с психическими расстройствами, регулярного мониторинга антропометрических, биохимических и гормональных показателей с целью минимизации развития гипогонадизма у указанных пациентов. Кроме того, назрела необходимость разработки терапевтических мероприятий в отношении как метаболических нарушений, так и гипогонадизма.

Литература

1. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: ИД «Медпрактика-М». 2007. 312 с.
2. 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. 59-67.
3. Горобец Л.Н. Буланов В.С., Василенко Л.М., Литвинов А.В., Поляковская Т.П. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012. Том 112. №9. 90-96.
4. Горобец Л.Н. Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2014. Том 114, №10. 122-130.
5. Горобец Л.Н. Буланов В.С., Литвинов А.В. Частота встречаемости нейроэндокринных дисфункций у больных с параноидной шизофренией в условиях амбулаторной практики // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б.Ганнушкина. 2016. Т. 10, №3. 27-30.
6. Горобец Л.Н. Буланов В.С., Литвинов А.В. Сравнительная динамика уровней пролактина, эстрадиола и тестостерона у пациенток с параноидной шизофренией в процессе антипсихотической терапии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018. № 2 (99). 127-132.
7. Роживанов Р.В. Синдром гипогонадизма у мужчин // Ожирение и метаболизм. 2014. Т. 11. №2. 24-31. [Rozhivanov RV. Syndrome of hypogonadism in males. Obesity and metabolism. 2014;11(2):30-34. (in Russ.)] doi: 10.14341/omet2014230-34.
8. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением // Ожирение и метаболизм. 2009. Т. 6. №3. 39-42. [Savel'eva LV, Rozhivanov RV, Shurdumova BO, Fadeev VV. Normogonadotropic hypogonadism in men with obesity. Obesity and metabolism. 2009. 6 (3). 39-42. (In Russ.)] doi: 10.14341/2071-8713-5243.
9. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М. 2011. 637–639.
10. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation // Diabet Med. 2006; 23(5):469-480. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
11. Baptista T., Reyes D., Hernández L. Antipsychotic drugs and reproductive hormones: relationship to body weight regulation // Pharmacol. Biochem. Behav. 1999. Mar; 62(3). 409-17.

12. Berga S.L., Yen S.S.C. Reproductive failure due to central nervous system-hypothalamic-pituitary dysfunction. In: Straus J.F., III; Baribieri R.L. (editors). Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. Philadelphia: Elsevier. 2004. 5.
13. Besnard I., Auclair V., Callery G., Gabriel-Bordenave C., Roberge C. Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques: physiopathologie, clinique et surveillance // *L'Encéphale*. 2014. 40 (1). 86-94. doi: 10.1016/j.encep.2012.03.002.
14. Darby E., Anawalt B. D. Male Hypogonadism: An update on diagnosis and treatment // *Treat. Endocrinol*. 2005. 4. 593-609.
15. Dobs A. et al. Interrelationships among lipoprotein levels, sex hormones, anthropometric parameters, and age in hypogonadal men treated for 1 year with a permeation-enhanced testosterone transdermal system // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001. 86 (3). 1026-1033.
16. Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C. et al. EAU 2014 guideline on male hypogonadism. ISBN: 978-90-79754-83-0. European Association of Urology. 2014. Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/16_Male_Hypogonadism_LR%20II.pdf.
17. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. 2001. 285 (19). 2486-2497. doi:10.1001/jama.285.19.2486.
18. Giltay E.J., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome // *J. Sex. Med*. 2010. 7 (7). 2572-2582. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01859.x.
19. Howes O.D., Wheeler M.J., Pilowsky L.S., Landau S., Murray R.M., Smith S. Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Mar; 68(3). 361-367.
20. Hu X., Rui L., Zhu T., Xia H., Yang X., Wang X. et al. Low testosterone level in middle-aged male patients with coronary artery disease // *Eur. J. Intern. Med*. 2011. 22. 133-136.
21. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J., Gooren L.G., Giltay E.J., Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study // *Clin. Endocrinol*. 2011. 75 (2). 275.
22. Karakas S.E., Surampudi P. New Biomarkers to Evaluate Hyperandrogenemic Women and Hypogonadal Men // *Adv. Clin. Chem*. 2018. 86. 71-125. doi: 10.1016/bs.acc.2018.06.001.
23. Konarzewska B., Galińska-Skok B., Waszkiewicz N., Łazarczyk-Kirejczyk J., Malus A., Simonienko K., Szulc A. Association between serum testosterone levels, body mass index (BMI) and insulin in male patients

with schizophrenia treated with atypical antipsychotics--olanzapine or risperidone // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2014. 35 (1). 50-57.

24. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // *Can. J. Psychiatry.* 2006. Jul.; 51 (8). 480-491.

25. Page S.T., Matsumoto A.M., Bremner W.J. DHEA and Testosterone in the Elderly // *N. Engl. J. Med.* 2007. 356. 635-637.

26. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil. Steril.* 2006. 85: 1319-1340.

27. Singh R., Bansal Y., Medhi B., Kuhad A. Antipsychotics-induced metabolic alterations: Recounting the mechanistic insights, therapeutic targets and pharmacological alternatives // *Eur. J. Pharmacol.* 2019. Feb. 5; 844. 231-240. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.12.003.

28. Smits M.M., Woudstra P., Utzschneider K.M., Tong J., Gerchman F., Faulenbach M. Adipocytokines as features of the metabolic syndrome determined using confirmatory factor analysis // *Annals of Epidemiology.* 2013. 23 (7). 415-421.

29. Svartberg J. et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study // *Europ. J. Epidemiol.* 2004. 19 (7). 657-663.

30. Taylor V.H., Curtis C.M., Davis C. The obesity epidemic: the role of addiction // *CMAJ.* 2010. 182 (4). 327-328.

31. Wang C., Swerdloff R.S. Androgen replacement therapy // *Ann. Med.* 1997. 29. 365-370.

Нейроэндокринный саногенез при длительной психотерапии: предикторы и основные механизмы

*Доровских И.В.¹, Павлова Т.А.¹, Горобец Л.Н.², Литвинов А.В.²,
Буланов В.С.², Гамдуллаев С.К.³*

¹ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ, Московская обл., г. Подольск, ул. Маштакова, тер. 4.

²ФГБУ МНИИП - филиал ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, г. Москва, ул. Потешная, д. 3.

³ГБСУ СО МО «Звенигородский психоневрологический интернат», г. Звенигород, Проезд Ветеранов, д.6.

Аннотация: В настоящей статье проведен обзор научных работ, доступ к которым получен через базы данных Pubmed и Medline, посвященных исследованию уровня пролактина у хронических больных шизофренией, длительно получающих антипсихотическую терапию. Рассмотрены возможные гипотезы развития толерантности тубероинфундибулярной дофаминовой системы к развитию лекарственной гиперпролактинемии у таких пациентов.

Ключевые слова: хроническая шизофрения; длительная терапия; антипсихотики; пролактин.

Контакт: Доровских Игорь Владимирович, ig.dorovskih@yandex.ru

Neuroendocrine sanogenesis in long-term psychopharmacotherapy: predictors and main mechanisms

Dorovskih I.V.¹, Pavlova T.A.¹, Gorobets L.N.², Litvinov A.V.², Bulanov V. S.², Gamidullaev S. K.³

¹FSCI “1586 military clinical hospital” of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Podolsk, Russian Federation.

²Moscow Institute of Psychiatry – branch of FSBI “SMRCNP named by V.P. Serbsky» Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

³ SBISSI of the Moscow region “Zvenigorod Psychoneurological Boarding School”, Zvenigorod, Veterans ‘ Passage, 6.

Abstract: This article provides a review of scientific papers, accessed through the Pubmed and Medline databases, devoted to the study of prolactin levels in chronic schizophrenic patients receiving long-term antipsychotic therapy. Possible hypotheses of the development of tolerance of the tuberoinfundibular dopamine system to the development of drug hyperprolactinemia in such patients are considered.

Keywords: chronic schizophrenia; long-term therapy; antipsychotics; prolactin.

Contact: Dorovskih Igor Vladimirovich, ig.dorovskih@yandex.ru

Введение

Шизофрения – серьезное инвалидизирующее психическое расстройство, которым страдает до 1% населения, оказывающее значительное негативное воздействие как на самих пациентов, так и на их семьи и общество [1]. Это гетерогенное расстройство включает в себя ряд когнитивных, поведенческих и эмоциональных дисфункций [2]. Патофизиология заболевания сложна и неясна, а неоднозначность патогенеза лежит в основе неспособности психиатров использовать эффективные стратегии профилактики и терапии [3, 4].

Принято считать, что симптомы шизофрении возникают в результате нарушений нейротрансмиссии с участием значительного числа рецепторов и ферментов, в основном в дофаминергической, глутаматергической, серотонинергической и адренергической системах. В связи с этим дофаминергическая гипотеза по-прежнему является основной концепцией заболевания, и все антипсихотики, в той или иной степени, оказывают влияние на рецептор дофамина D2. Дофаминергическая гипотеза шизофрении эволюционировала от простой идеи чрезмерного синтеза дофамина к гипотезам, сочетающим префронтальную гиподофаминергию и стриатальную гипердофаминергию, а затем и к современной гипотезе аберрантной значимости [5]. Однако новые открытия в области нейробиологии связывают шизофрению с факторами, выходящими за рамки дофаминергической гипотезы, и подчеркивают, в частности, роль глутаматергической системы в развитии заболевания [6]. Кроме того, нейроэндокринологические исследования показали, что дисфункция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГТА) и/или гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) систем может вносить вклад в патофизиологию шизофрении [7–9].

В настоящее время психофармакотерапия – практически единственное эффективное решение проблемы шизофрении. К настоящему времени показано, что антипсихотики второго поколения (АВП), которые позиционируются как безопасные в отношении возможных экстрапирамидных побочных эффектов, также как и антипсихотики первого поколения (АПП), вызывают увеличение массы тела, нарушают метаболизм глюкозы и липидов, а также вызывают гиперпролактинемию (ГП) [10]. ГП, связанная с чрезмерной блокировкой рецепторов D2 гипофиза приводит к галакторее, сексуальным дисфункциям, нарушениям менструального цикла, снижению минеральной плотности костей после длительного использования [11–13].

При лечении антипсихотиками уровень пролактина в крови может повышаться в 10 раз по сравнению с нормальными значениями и требует коррекции [14]. В случае выраженной ГП (более 100 нг/мл) её коррекция обя-

зательна, даже при отсутствии клинической симптоматики, из-за среднего и долгосрочного риска остеопороза, сердечно-сосудистых осложнений, возможного увеличения числа случаев рака груди или эндометрия. Кроме того, в этих случаях рекомендовано МРТ с целью исключения аденомы гипофиза [15, 16].

Данные литературы показывают, что уровень ГП у пациентов с психозом зависит от пола, возраста [17,18], клинического или субклинического гипотиреоза [19], типа психотропных препаратов, таких как антипсихотики, антидепрессанты или буспирон [20,21], стресса [22–24], типа психоза [25], генетической предрасположенности, а также изменения объема желудочков головного мозга [26].

Антипсихотики, обладающие высоким потенциалом повышения пролактина (амисульприд, рисперидон, палиперидон), могут оказывать значительное влияние на уровень пролактина даже при применении в относительно низких дозах, в то время как уровень пролактина при применении антипсихотиков, имеющих минимальный риск развития ГП, может оставаться неизменными (кветиапин) или снижаться (арипипразол) как при применении низких, так и высоких дозировок. При применении АПП ГП является довольно частым побочным эффектом у большинства пациентов [27, 28]. Ряд препаратов данной группы индуцирует значительное повышение сывороточных концентраций пролактина, которое примерно в два-три раза превышает референсные значения [29, 30, 31]. Несмотря на то, что может наблюдаться снижение уровня пролактина после длительного приема антипсихотиков, вызывающих ГП, уровень гормона в большинстве случаев остается выше верхней границы нормы [31]. Тем не менее, в научной литературе высказано предположение, что у пациентов, получающих длительное антипсихотическое лечение, может развиваться толерантность D2 рецепторов в тубероинфундибулярной области в ответ на увеличение дозы антипсихотика, при этом концентрация пролактина в сыворотке крови может возвращаться к норме при продолжении лечения [31].

Целью данного обзора научной литературы является попытка обобщить результаты немногочисленных исследований нейроэндокринного профиля больных с хронической шизофренией, длительно получающих антипсихотики, а также представить возможные гипотезы парадоксального развития толерантности тубероинфундибулярной дофаминовой системы к развитию лекарственной ГП у данной группы пациентов.

Авторами статьи проведен поиск литературы по следующим ключевым словам: хроническая шизофрения, длительная терапия, антипсихотики, пролактин. В базах данных Pubmed и Medline было найдено 2537 публикаций, из которых отобрано 58 статей, полностью удовлетворяющих критериям поиска и отражающих результаты исследований уровня пролактина у больных хронической шизофренией при длительной антипсихотической терапии.

Так, в исследование, проведенном L. Rivera et al., были включены 60 здоровых участников, которые составили контрольную группу, и 83 пациента с шизофренией – мужчины и женщины в возрасте 17-45 лет или 48-85 лет, получавшие антипсихотическую терапию в течение 2-4 недель с целью купирования острого психоза (1 группа), либо непрерывно получающие терапию не менее 5 лет (2 группа). Всем участникам исследования проводилось единичное определение уровня пролактина в сыворотке крови, при этом выявлено, что первая и вторая группы пациентов имели значимо ($p < 0,01$) более высокие средние уровни пролактина, чем контрольная группа. Показано, что женский пол, молодой возраст и длительность антипсихотической терапии не менее пяти лет являются предикторами выявления более высокого уровня пролактина. В то время как все женщины первой группы имели значения пролактина выше контрольного диапазона, у 1 из 12 (8,3%) женщин в возрасте 17-45 лет и 6 из 14 (42,9%) женщин в возрасте 48-85 лет, входящих во 2 группу, уровень пролактина не выходил за пределы референсного интервала. Нормальные значения пролактина отмечались также у 5 из 16 (31,2%) мужчин первой группы и 9 из 24 (37,5%) мужчин второй группы в возрасте 17-85 лет. [32].

В исследовании D. Naber et al., оценка уровня сывороточного пролактина у 50 хронических больных шизофренией, получавших антипсихотики в течение 5-25 лет, не выявила повышенного уровня пролактина ни у мужчин ($4,9 \pm 4,1$ нг/мл), ни у женщин ($13,7 \pm 12,1$ нг/мл). Не было выявлено значимой статистической корреляции между длительностью или дозировкой антипсихотической терапии, психопатологическими синдромами и развитием поздней дискинезии или паркинсонических побочных эффектов. Авторы предположили, что отсутствие ГП при длительном применении антипсихотиков можно объяснить развитием толерантности тубероинфундибулярной дофаминовой системы. [33].

В работе M.L. Rao, W.A. Brown, проводилось измерение концентрации антипсихотиков и пролактина в сыворотке крови у 18 больных шизофренией, получавших галоперидол или тиоридазин в течение 1 года. Уровень антипсихотиков в сыворотке крови определяли с помощью радиорецепторного анализа с использованием стриатума свиньи. Нижняя граница чувствительности анализа составила 0,6 нг/мл галоперидола внутри- и межотраслевые коэффициенты вариации – 3% и 9% соответственно. Наблюдалась линейная корреляция между дозой галоперидола (5-30 мг/сут) и нейролептической активностью сыворотки крови ($r = 0,706$, $p < 0,001$) и криволинейная корреляция между дозой тиоридазина (50-600 мг/сут) и нейролептической активностью сыворотки крови у больных шизофренией. Выявлена положительная корреляция между концентрациями антипсихотиков и пролактина в сыворотке крови у пациентов, принимавших галоперидол ($r = 0,620$, $p < 0,001$) и тиоридазин ($r = 0,542$, $p < 0,001$). У пациентов, принимавших постоянную дозу галоперидола или тиоридазина в течение 1-го года, нейролептическая активность сыворотки крови оставалась ста-

бильной, что свидетельствует об отсутствии метаболической толерантности. В группе пациентов, получавших галоперидол, наблюдалось уменьшение концентрации пролактина в сыворотке крови на $38 \pm 16\%$, при этом подобный эффект не отмечался в группе пациентов, получавших тиоридазин. По мнению авторов, результаты исследования свидетельствуют о том, что при определенных условиях антипсихотического лечения в тубероинфундибулярной дофаминовой системе развивается функциональная толерантность. [34].

В многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное Qijing Bo et al. [35], вошли 374 пациента с диагнозом шизофрении, 46% мужчин и 54% женщин, средний возраст которых составил $32,6 \pm 10,8$ лет, получавших монотерапию рисперидоном в остром психотическом периоде в терапевтической дозе 4–8 мг/сут и ответивших на антипсихотическое лечение стабильной ремиссией. Участники исследования были разделены на три группы: первую группу составили пациенты, у которых суточная доза рисперидона была снижена через 4 недели от начала исследования ($N=125$), вторая группа – пациенты, которым снизили дозу рисперидона через 26 недель от начала исследования ($N=120$), при этом доза препарата постепенно снижалась на 50% от первоначальной в течение 8-ми недель. В третью группу вошли пациенты, получавшие одинаковую терапевтическую дозу рисперидона в течение всего 52-недельного периода исследования ($N=129$). Проводилась оценка клинических симптомов ГП, таких как: нарушения менструального цикла, галакторея, гинекомастия, болезненность молочных желез, сексуальные дисфункции, гирсутизм и возникновение акне. Появление данных симптомов оценивалось в начале исследования, затем каждый месяц в течение 6 месяцев и далее каждые 2 месяца. Симптомы ГП отмечались до начала исследования у 8,4% пациентов в группе снижения дозы рисперидона через 4 недели, 15,0% в группе снижения дозы рисперидона через 26 недель и 14% в группе без снижения дозы. Через 52 недели терапии процент пациентов с симптомами ГП статистически значимо ($F = 6,28$, $p = 0,013$) снизился как в группах пациентов со снижением дозы рисперидона через 4 недели (9,6%) и 26 недель (11,1%) исследования, так и в группе больных, получающих стабильную дозу препарата в течение 52 недель (7,6%). Кроме того, клинические проявления ГП являлись дозозависимыми – у пациентов с более низкой дозой рисперидона выраженность симптоматики была значимо ниже ($F=18,84$, $p<0,001$). По мере увеличения продолжительности лечения частота встречаемости проявлений ГП уменьшалась даже в группе без снижения дозы. При этом стратегия снижения дозы не оказала существенного влияния на нисходящую тенденцию встречаемости симптомов ГП: даже у пациентов, получающих низкую дозу рисперидона, выраженность клинических проявлений ГП оставалась такой же, как у пациентов, получающих высокую дозу. В других исследованиях также выдвигалось предположение, что после длительного приема антипсихотиков, таких как рисперидон, может развиваться

ся функциональная толерантность дофаминовой системы к развитию ГП и снижение уровня пролактина [36]. Вместе с тем, рядом автором высказано предположение, что зависимость доза-ответ является неопределенной [37], а корреляция между дозой рисперидона и частотой развития симптомов ГП отсутствует [38].

J.Eberhard et al. [39] провели исследование, в котором контролировали уровень пролактина в течение 5 лет у 218 психотических пациентов, получавших рисперидон. В начале исследования средний уровень пролактина в результате применения рисперидона с целью купирования психотической симптоматики составил 1522 нмоль/л (24; 5716) нмоль/л. В течение 5-летнего периода исследователи отметили значимое снижение средних значений пролактина ($p < 0,001$) при дальнейшем применении рисперидона: в течение первого года терапии – 1192 нмоль/л; через год терапии – 730 нмоль/л; через 2 года терапии – 533 нмоль/л; через 3 года терапии – 543 нмоль/л; через 4 года терапии – 396 нмоль/л; через 5 лет терапии – 412 нмоль/л. Авторы ожидали, что терапия рисперидоном должна привести к развитию ГП, так как данный препарат обладает высоким потенциалом повышения пролактина по сравнению с другими АПП и АВП. Вместе с тем, в течение 5-летнего периода, напротив, отмечалось линейное снижение уровня сывороточного пролактина.

В нескольких исследованиях сообщалось, что устойчивость к развитию ГП при применении антипсихотиков может развиваться со временем. Так, P.A. Marken et al. [40], обнаружили, что 37,5 % мужчин и 27 % женщин, получавших АПП не менее 5 лет, имели нормальный уровень пролактина. W.A. Brown, T.P. Laughren [41] выявили, что после 4 месяцев лечения АПП, уровень пролактина не превышал верхнюю границу нормы, причем был значимо ниже, чем в начале терапии. Результаты других исследований, напротив, опровергли точку зрения о возникновении устойчивости к развитию лекарственной ГП. H.Y. Meltzer, V.S. Fang [42, 43] изучали уровень пролактина до назначения терапии и во время длительного приема фенотиазинов у 27 вновь поступивших пациентов с шизофренией. Через 72 ч после приема препарата у всех 27 пациентов наблюдалось стойкое повышение уровня пролактина сыворотки крови, в среднем в 3,2 и 3,8 раза превышающие нормальные значения пролактина у мужчин и женщин соответственно. Уровень пролактина оставался повышенным в течение 1-3-месячного периода исследования, что свидетельствовало об отсутствии устойчивости к развитию ГП, по крайней мере, при краткосрочном приеме фенотиазинов. Японское исследование не продемонстрировало таковой устойчивости у 27 хронических стационарных пациентов с шизофренией, получавших пролонгированный галоперидол в течение 5-ти и более лет [44]. Согласно обзору H.Y. Meltzer, касающемуся долгосрочных эффектов АПП на нейроэндокринную систему, уровень пролактина в сыворотке крови остается повышенным у большинства, хотя и не у всех пациентов с шизофренией, получающих АПП более 5-ти лет, если доза антипсихотика выше средней

терапевтической. Устойчивость к повышению уровня пролактина может развиваться у некоторых пациентов, но даже у них уровень пролактина оставался в пределах нормальных значений, но превышал исходные [45]. Проводимое в течение года открытое клиническое исследование у пациентов с шизофренией, получающих различные дозы amisulprida (средняя доза $501,4 \pm 283,5$ мг/сут на 12-м месяце) показало, что ГП является наиболее распространенным (41,9%) побочным эффектом среди пациентов с шизофренией. Исходно средний уровень пролактина в сыворотке крови всех пациентов составлял 42,7 нг/мл и значительно увеличился до 92,7 нг/мл через 8 недель терапии ($p < 0,001$), а затем снизился до 73,3 нг/мл к 12-м месяцу исследования [46]. Еще одно 12-месячное исследование среди пациентов с шизофренией, получающих amisulprid, выявило ГП в 75,9% случаев у мужчин и 85,7% женщин [47].

L. Dehelean et al. провели исследование, направленное на изучение интенсивности пролактинового ответа на антипсихотическое лечение у стационарных пациентов с психозом с учётом общей продолжительности заболевания и других факторов, влияющих на его течение. В исследование были включены пациенты с психозом, госпитализированные в психиатрическую клинику. Испытуемые соответствовали критериям МКБ-10 для следующих диагностических категорий: шизофрения (F20), бредовое расстройство (F22), острое психотическое расстройство (F23), шизоаффективное расстройство (F25) и биполярное расстройство – депрессивный эпизод с психотическими симптомами, или маниакальный эпизод с психотическими симптомами (F31). Через два дня после госпитализации в условиях антипсихотического лечения проводилось измерение уровня пролактина в сыворотке крови. [48].

Выборка включала 170 пациентов, из них – 59 (34,7%) мужчин и 111 (65,3%) – женщин. ГП выявлена у 120 (70,6%) пациентов, из которых 80 (66,7%) – женщины и 40 (33,3%) – мужчины. Из 80 пациенток – 36 (32,4%) находились в постменопаузе. Значимые статистические различия ($U = 2194,5$, $p < 0,0001$) обнаружены между женщинами и мужчинами в отношении уровня пролактина, у женщин среднее увеличение уровня пролактина превышало норму в 2,46 раза, а у мужчин – в 1,59 раза. Уровень пролактина в сыворотке крови значительно не различался между менструирующими женщинами и находящимися в постменопаузе ($p = 0,20$). Уровень пролактина достоверно не коррелировал с возрастом пациентов ни у мужчин ($p = 0,11$), ни у женщин ($p = 0,54$). Средний общий балл BPRS в исследуемой выборке составил $54,23 \pm 12,7$, выявлена статистически значимая положительная корреляция ($r_s = 0,157$, $p = 0,042$) между баллами по BPRS и уровнем пролактина. Среди 120 пациентов с ГП – 58 (48,3%) получали исключительно АВП, 19 (15,9%) пациентов получали АПП и 43 (35,8%) пациента получали комбинированное антипсихотическое лечение. Значимых различий между ГП и антипсихотиками (АВП/АПП/комбинации) выявлено не было ($p = 0,2$). Средняя длительность психоза (ДП) по выборке составила $11,7 \pm 9,9$ года.

Согласно ДП, испытуемые были распределены на три подгруппы: ДП до 5 лет (49 пациентов), ДП от 5 до 10 лет (31 пациент) и ДП более 10 лет (90 пациентов). Тест Уилкоксона показал, что пациенты с ДП более 10 лет имели значительно более низкий уровень пролактина по сравнению с пациентами с ДП менее 5 лет ($p = 0,025$). Уровни пролактина значимо не различались между пациентами с ДП от 5 до 10 лет и пациентами с ДП менее 5 лет или более 10 лет, а значимых корреляций между баллами по шкале BPRS и ДП так же не выявлено ($p > 0,05$). Установлено, что женский пол является предиктором повышенного риска развития ГП ($\beta = 0,27$, $p < 0,0001$), в то время как применение антипсихотиков, потенциально не повышающих пролактин ($\beta = -0,23$, $p < 0,003$) и ДП не менее 10 лет ($\beta = -0,15$, $p = 0,04$), напротив, являются предикторами более низкого уровня пролактина. Стандартизированные коэффициенты регрессии показали, что пол имеет стандартизированный коэффициент с наибольшим абсолютным значением ($\beta = 0,35$), за которым следуют тип антипсихотического препарата – пролактин щадящий/повышающий ($\beta = 0,31$) и ДП более 10 лет ($\beta = 0,21$).

Активность антипсихотиков в отношении D2-рецепторов дофамина определяет краткосрочное развитие клинических симптомов ГП, а затем и собственно ГП, когда заполняемость D2-рецепторов превышает 65% и 72% соответственно [49]. Р.Н. Gruen и его коллеги предполагают, что величина пролактинового ответа (лабораторная ГП) не коррелирует с клиническим ответом (симптомы ГП), поскольку максимальный уровень пролактина достигается и при низких дозах антипсихотиков. [50,51]. Однако имеются также противоречивые данные о том, что степень повышения уровня пролактина в сыворотке крови коррелирует с клиническим ответом [42]. Исследование, проведенное у пациентов, получавших рисперидон, показало, что уровень пролактина может использоваться для прогнозирования терапевтического ответа на рисперидон. Терапия рисперидоном приводила к значимому повышению уровня пролактина в сыворотке крови, при этом выявлена значимая положительная корреляция между повышением уровня пролактина и скоростью редукции позитивных симптомов по шкале PANSS [52]. В исследовании, проведенном J. Eberhard et al., исходный уровень пролактина был в пять раз выше нормы у женщин и в три раза – у мужчин. В ходе исследования авторы, напротив, не обнаружили значимой корреляции между изменением уровня пролактина и динамикой положительных и отрицательных симптомов шизофрении по шкале PANSS [39].

Выявлено, что у пациентов с шизофренией, перенесших психоз, в ремиссии уровень пролактина в сыворотке крови до эпизодов рецидива был ниже, чем после очередного острого психотического эпизода [53]. Таким образом, уровень пролактина может являться биомаркером остроты патологического процесса (гипердофаминергическое состояние, связанное с психозом), а у пациентов, получающих антипсихотическую терапию, – предиктором её эффективности [54].

Пациенты в ремиссии, получающие антипсихотическое лечение, имеют нормальную функцию ГГА-оси [55], в то время как пациенты с первым психотическим эпизодом, имеют высокую активность ГГА-оси, связанную с большим объемом гипофиза [56]. И наоборот, меньший объем гипофиза был обнаружен у пролеченных пациентов с шизофренией с длительностью заболевания не менее 5 лет, вероятно, из-за повторных эпизодов гиперактивности ГГА оси [56]. Однако в равной степени возможно предположить, что меньшие объемы гипофиза, обнаруженные у пациентов с шизофренией, могут быть следствием нарушения нервно-психического развития [57]. Хроническая шизофрения связана с низкой активностью дофамина, а при последующих психотических эпизодах может наблюдаться снижение реакции на лечение наряду с прогрессированием заболевания. Снижение пролактинового ответа на антипсихотики рассматривается как развитие функциональной толерантности дофаминовых рецепторов, ввиду чего, у ряда пациентов, получающих длительное антипсихотическое лечение, наблюдается нормальный уровень пролактина [57-60].

L. Rivera et al. выяснили, что у женщин как молодого, так и пожилого возраста, получающих антипсихотическую терапию не менее 5 лет, отмечались значительно более низкие уровни пролактина, чем при приеме данных антипсихотиков в аналогичных дозах в течение 2-4 недель. Авторы предположили, что у женщин адаптация к нейролептической блокаде гипоталамических дофаминергических рецепторов может проявляться одновременно с хроническим антипсихотическим лечением. Авторы не обнаружили аналогичного эффекта у мужчин в возрасте 17-45 лет, вследствие чего выдвинули предположение об адаптации женщин за счет механизма повышения уровня эстрогена [32].

Другие авторы обнаружили, что у женщин с шизофренией уровень пролактина в плазме значительно ниже, чем у здоровых женщин. Это согласуется с тем фактом, что секреция пролактина ингибируется дофаминовыми нейронами, расположенными в тубероинфундибулярном отделе ЦНС [1]. Полученные данные можно объяснить на основе гипотезы гипозестрогении. Согласно этой гипотезе, дефицит эстрогенов может быть вовлечен в патогенез шизофрении у женщин, с другой стороны – эстроген может увеличивать вызванное серотонином высвобождение пролактина. Следовательно, снижение сывороточного пролактина может быть связано с низким уровнем эстрогена у женщин [1,61].

Заключение

Анализ данных научных публикаций был направлен на выяснение причинно-следственных связей лекарственной ГП с полом, возрастом, типом антипсихотика, его дозой и нейроэндокринным профилем, длительностью терапии, а также сравнение динамики развития ГП в остром периоде терапии психического расстройства и при хроническом его течении.

При всей неоднозначности и, отчасти, противоречивости результатов проведенных исследований, тем не менее, можно сделать ряд выводов относительно патогенетических механизмов развития, динамики ГП и нейроэндокринного саногенеза при хроническом лечении психически больных:

1. Женский пол, молодой возраст (репродуктивный период), фармакологический профиль антипсихотика и начало психофармакотерапии относятся к факторам риска развития ГП;
2. У женщин репродуктивного периода, в отличие от мужчин, адаптация к блокаде дофаминовых рецепторов при хронической антипсихотической терапии происходит за счет изменения уровня эстрогенов;
3. Устойчивость к развитию лекарственной ГП наблюдается при терапии хронической шизофрении, как АПП, так и АВП;
4. Развитие функциональной толерантности дофаминовых D₂ рецепторов при длительном лечении не зависит от дозы антипсихотика;
5. Длительность антипсихотической терапии более 10-ти лет приводит к нормализации уровня сывороточного пролактина вместо ожидаемого, как минимум – сохранения ГП, а как максимум – усиления ГП, что вероятнее всего объясняется развитием толерантности тубероинфундибулярной дофаминовой системы.

Следует подчеркнуть, что относительно небольшое количество работ, посвященных нейрондокринному саногенезу при длительной антипсихотической терапии и неоднозначность их результатов, диктует необходимость проведения дальнейших исследований на большей выборке больных с хронической шизофренией с учётом пола, возраста, наличия эндокринной патологии и оценки не только уровня пролактина, но и гормонов ГГА и ГГГ-осей.

Список литературы

1. Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P., Kaplan H.I. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th. / Philadelphia, Pa, USA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2009. 4520 p.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / Arlington, Va, USA: American Psychiatric Association. 2013.
3. Khademvatan S., Saki J., Khajeddin N. et al. Toxoplasma gondii exposure and the risk of schizophrenia // Jundishapur Journal of Microbiology. 2014. Vol. 7, N.11:e12776.
4. Khademvatan S., Khajeddin N., Izadi S., Yousefi E. Investigation of anti-Toxocara and anti-Toxoplasma antibodies in patients with schizophrenia disorder // Schizophrenia Research and Treatment. 2014. Vol. 2014. 7 p.
5. Lau C.I., Wang H.C., Hsu J.L., Liu M.E. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? // Rev. Neurosci. 2013. Vol. 24. P.389–400.
6. Hu W., MacDonald M.L., Elswick D.E., Sweet R.A. The glutamate hypothesis of schizophrenia: Evidence from human brain tissue studies // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2015. Vol.1338. P.38–57.

7. Akhondzadeh S., Rezaei F., Larijani B. et al. Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia // *Schizophrenia Research*. 2006. Vol. 84. Suppl. 2-3. P.405–410.
8. Ko Y.H., Jung S.W., Joe S.H. et al. Association between serum testosterone levels and the severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia // *Psychoneuroendocrinology*. 2007. Vol. 32. N. 4. P. 385–391.
9. Shirayama Y., Hashimoto K., Suzuki Y., Higuchi T. Correlation of plasma neurosteroid levels to the severity of negative symptoms in male patients with schizophrenia // *Schizophrenia Research*. 2002. Vol. 58. N. 1. P. 69–74.
10. Weiden P.J., Miller A.L. Which side effects really matter? Screening for common and distressing side effects of antipsychotic medications // *J Psychiatr Pract*. 2001. Vol. 7. P. 41–47.
11. Abraham G., Paing W.W., Kaminski J. et al. Effects of elevated serum prolactin on bone mineral density and bone metabolism in female patients with schizophrenia: a prospective study // *Am J Psychiatry*. 2003. Vol. 160. P. 1618–1620.
12. Halbreich U., Kinon B.J., Gilmore J.A., Kahn L.S. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects // *Psychoneuroendocrinology*. 2003. Vol. 28. N. 1. P.53–67.
13. Kishimoto T., Watanabe K., Shimada N. 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. Vol. 69. P. 385–391.
14. Wieck A., Haddad P.M. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences: selective literature review // *The British Journal of Psychiatry*. 2003. Vol. 182. N. 3. P. 199–204.
15. Montejo A.L., Arango C., Bernardo M. et al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia // *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*. 2016. Vol. 9. N. 3. P. 158–173.
16. Montejo Á.L., Arango C., Bernardo M. et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics // *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2017. Vol. 45. P. 25–34.
17. Vitiello B., Correll C., van Zwieten-Boot B. et al. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns // *European Neuropsychopharmacology*. 2009. Vol. 19. N. 9. P. 629–635.
18. Cookson J., Hodgson R., Wildguß H.J. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis // *Journal of Psychopharmacology*. 2012. Vol. 26. N. 5. P. 42–51.
19. Bahar A., Akha O., Kashi Z., Vesgari Z. Hyperprolactinemia in association with subclinical hypothyroidism // *Caspian journal of internal medicine*. 2011. Vol. 2. N. 2. P. 229.
20. La Torre D., Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2007. Vol.3. N. 5. P.929.

21. 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. N. 12:e82749.
22. Meltzer H.Y., Sachar E.J., Frantz A.G. Serum prolactin levels in unmedicated schizophrenic patients // *Archives of General Psychiatry*. 1974. Vol.31. N. 4. P. 564–569.
23. Muneyyirci-Delale O., Goldstein D., Reyes F.I. Diagnosis of stress-related hyperprolactinemia. Evaluation of the hyperprolactinemia rest test // *New York state journal of medicine*. 1989. Vol. 89. N. 4. P. 205–208.
24. Sonino N., Navarrini C., Ruini C. et al. Life events in the pathogenesis of hyperprolactinemia // *European journal of endocrinology*. 2004. Vol. 151. N. 1. P. 61–65.
25. Segal M., Avital A., Rojas M. et al. Serum prolactin levels in unmedicated first-episode and recurrent schizophrenia patients: a possible marker for the disease's subtypes // *Psychiatry research*. 2004. Vol. 127. N. 3. P. 227–235.
26. Garver D.L., Holcomb J.A., Christensen J.D. Heterogeneity of response to antipsychotics from multiple disorders in the schizophrenia spectrum // *The Journal of clinical psychiatry*. 2000. Vol. 61. N. 12. P. 964–972.
27. Meaney A.M., O'Keane V. Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinaemia // *Life Sci*. 2002. Vol.71. N. 9. P. 979–992.
28. Hamner M.B., Arana G.W. Hyperprolactinaemia in antipsychotic-treated patients. Guidelines for avoidance and management // *CNS Drugs*. 1998. Vol. 10. N. 3. P. 209–222.
29. Zhang-Wong J.H., Seeman M.V. Antipsychotic drugs, menstrual regularity and osteoporosis risk // *Arch Womens Ment Health*. 2002. Vol. 5. N. 3. P. 93–98.
30. Citrome L. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis // *J Psychopharmacol*. 2008. Vol. 22. N. 2. P. 90–97.
31. Peuskens J. A literature review of «Prolactin in schizophrenia» // *Clear perspectives: management issues in schizophrenia*. 1997. Vol. 1, Issue 3. 42 p.
32. Rivera L., Lal S., Ettigi P. et al. Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups // *Clinical endocrinology*. 1976. Vol. 5. N. 3. P. 273–282.
33. Naber D., Finkbeiner C., Fischer B. et al. Effect of long-term neuroleptic treatment on prolactin and norepinephrine levels in serum of chronic schizophrenics: relations to psychopathology and extrapyramidal symptoms // *Neuropsychobiology*. 1980. Vol. 6. N. 4. P. 181–189.
34. Rao M.L., Brown W.A. Stability of serum neuroleptic and prolactin concentrations during short- and long-term treatment of schizophrenic patients // *Psychopharmacology (Berl)*. 1987. Vol. 93. N. 2. P. 237–242.
35. Qijing Bo, Fang Dong, Xianbin Li et al. Prolactin related symptoms during risperidone maintenance treatment: results from a prospective, multicenter study of schizophrenia. // *BMC Psychiatry*. 2016. Vol. 16. P. 386.

36. Peuskens J., Pani L., Detraux J., De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review // *CNS Drugs*. 2014. Vol. 28. N. 5. P. 421–453.
37. Einarson T.R., Hemels M.E., Nuamah I. et al. An analysis of potentially prolactin-related adverse events and abnormal prolactin values in randomized clinical trials with paliperidone palmitate // *Ann Pharmacother*. 2012. Vol. 46. N. 10. P.1322–1330.
38. Kleinberg D.L., Davis J.M., de Coster R. et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone // *J Clin Psychopharmacol*. 1999. Vol. 19. N. 1. P. 57–61.
39. Eberhard J., Lindstrom E., Holstad M. et al. Prolactin level during years of risperidone treatment in patients with psychotic disorders // *Acta Psychiatr Scand*. 2007. Vol. 115. N. 4. P. 268–276.
40. Marken P.A., Haykal R.F., Fisher J.N. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia // *Clin Pharm*. 1992. Vol. 11. N. 10. P. 851–856.
41. Brown W.A., Laughren T.P. Tolerance to the prolactin-elevating effect of neuroleptics. // *Psychiatry Res*. 1981. Vol. 5. N. 3. P. 317–322.
42. Meltzer H.Y., Fang V.S. The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients // *Arch Gen Psychiatry*. 1976. Vol. 33. N. 3. P. 279–286.
43. Meltzer H.Y., Fang V.S. Serum prolactin levels in schizophrenia – effect of antipsychotic drugs: a preliminary report / In: Sachar EJ, editor. *Hormones, behaviour, and psychopathology*. New York: Raven Press; 1976. P. 177–190.
44. Igarashi Y., Higuchi T., Toyoshima R. et al. Tolerance to prolactin secretion in the long-term treatment with neuroleptics in schizophrenia // *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1985. Vol. 40. P. 95–98.
45. Meltzer H.Y. Long-term effects of neuroleptic drugs on the neuroendocrine system // *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1985. Vol. 40. P. 59–68.
46. Ahn Y.M., Lee K.Y., Kim C.E. et al. The acute and long-term effectiveness of amisulpride in patients with schizophrenia: of a 12-month open-label prospective follow-up study // *Hum Psychopharmacol*. 2011. Vol. 26. N. 8. P. 568–577.
47. Kim E.Y., Kim S.H., Lee N.Y. et al. Relationship between prolactin levels and subjective endocrine-related adverse effects in patients with schizophrenia receiving long-term treatment with amisulpride // *Pharmacopsychiatry*. 2012. Vol. 45. N. 2. P. 57–63.
48. Dehelean L., Romosan A.M, Papava I. et al. Prolactin response to antipsychotics: An inpatient study // *PLoS ONE*. 2020. Vol. 15. N. 2: e0228648.
49. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. 2000. Vol. 157. N. 4. P. 514–520.
50. Gruen P.H., Sachar E.J., Langer G. et al. Prolactin responses to neuroleptics in normal and schizophrenic subjects // *Archives of General Psychiatry*. 1978. Vol. 35. N. 1. P. 108–116.

51. Gruen P.H., Sachar E.J., Altman N. et al. Relation of plasma prolactin to clinical response in schizophrenic patients // *Archives of general psychiatry*. 1978. Vol. 35, N. 10. P. 1222–1227.
52. Zhang X.Y., Zhou D.F., Yuan C.L. et al. Risperidone-induced increase in serum prolactin is correlated with positive symptom improvement in chronic schizophrenia // *Psychiatry research*. 2002. Vol. 109. N. 3. P. 297–302.
53. Faraone S.V., Brown W.A., Laughren T.P. Serum neuroleptic levels, prolactin levels, and relapse: a twoyear study of schizophrenic outpatients // *The Journal of clinical psychiatry*. 1987. Vol. 48. P. 151–154.
54. Brown W.A. Neuroleptics and Prolactin / In *Psychoneuroendocrine Dysfunction*. Springer, Boston, MA. 1984. P. 569–582.
55. Tandon R., Mazzara C., DeQuardo J. et al. Dexamethasone suppression test in schizophrenia: relationship to symptomatology, ventricular enlargement, and outcome. // *Biological Psychiatry*. 1991. Vol. 29. N. 10. P. 953–964.
56. Pariante C.M., Vassilopoulou K., Velakoulis D. et al. Pituitary volume in psychosis. The // *British Journal of Psychiatry*. 2004. Vol. 185. N. 1. P. 5–10.
57. Lum C., Kucharczyk W., Montanera W.J., Becker L.E. The sella turcica and parasellar region / *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*. Lippincott, Williams and Wilkins: Philadelphia. 2002. P. 1283–1362.
58. Karoum F., Karson C.N., Bigelow L.B. et al. Preliminary evidence of reduced combined output of dopamine and its metabolites in chronic schizophrenia // *Archives of General Psychiatry*. 1987. Vol. 44. N. 7. P. 604–607.
59. Lieberman J.A., Alvir J.M., Koreen A. et al. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 1996. Vol. 14. N. 3. P. 13–21.
60. Naber D., Mueller F. Effects of Long-Term Neuroleptic Treatment on Serum Levels of Prolactin, TSH, LH, and Norepinephrine and on α -Adrenergic and Dopaminergic Receptor Sensitivity / In *Psychoneuroendocrine Dysfunction*. Springer, Boston, MA. 1984. P. 599–612.
61. Hayes E., Gavrilidis E., Kulkarni J. The role of oestrogen and other hormones in the pathophysiology and treatment of schizophrenia // *Schizophrenia Research and Treatment*. 2012. Vol. 2012. 8 p.

Особенности секреции пролактина у больных с хронической шизофренией

*Горобец Л.Н.¹, Доровских И.В.², Литвинов А.В.¹, Буланов В.С.¹,
Гамдуллаев С.К.³, Павлова Т.А.²*

¹ФГБУ МНИИП – филиал ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, г. Москва, ул. Потешная, д. 3.

²ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ, Московская обл., г. Подольск, ул. Маштакова, тер. 4.

³ГБСУ СО МО «Звенигородский психоневрологический интернат», г. Звенигород, проезд Ветеранов, д.6.

Актуальность

Превалирующим способом решения связанных с шизофренией клинических проблем в течение многих десятилетий, бесспорно, пока остается использование психофармакотерапии (ПФТ). При этом давно доказано, что используемые в качестве основного медикаментозного средства антипсихотики первого поколения (АПП), как и антипсихотики второго поколения (АВП), которые позиционируются как безопасные в отношении возможных экстрапирамидных побочных эффектов, вызывают многочисленные побочные эффекты в виде увеличения массы тела, нарушений метаболизма глюкозы, липидов и, главным образом, способствуют развитию гиперпролактинемии (ГП) [1,2,4,18].

При лечении с использованием как АПП, так и АВП уровни пролактина в крови могут повышаться в десять и более раз по сравнению с нормальными значениями, что требует безусловного использования методов специфической медикаментозной коррекции [5,8]. При выраженной ГП (с уровнем пролактина более 100 нг/мл) ее коррекция строго обязательна даже при отсутствии клинической симптоматики в связи с выраженным риском последующего развития остеопороза, сердечно-сосудистых осложнений, рака груди или эндометрия. ГП является довольно частым побочным эффектом у большинства пациентов и при изолированном использовании АПП [7,11,13,14,16]. Ряд препаратов данной группы индуцирует значительное повышение сывороточных концентраций пролактина, которое примерно в два-три раза превышает референсные значения [2,8,19,20]. В ряде исследований было высказано предположение, что у пациентов, получающих длительное антипсихотическое лечение, в тубероинфундибулярной области в ответ на увеличение дозы антипсихотика может развиваться толерантность D₂-рецепторов, в связи с чем концентрация сывороточного пролактина при продолжении лечения может возвращаться к нормальным показателям [12,17]. Следует отметить, что в базах, данных

Pubmed и Medline авторами недавно опубликованного обзора [6] было найдено 2537 публикаций, из которых отобрано 58 статей, полностью удовлетворяющих критериям поиска и отражающих результаты исследований уровня пролактина у больных хронической шизофренией при длительной антипсихотической терапии.

Так, например, в исследовании Naber D. et al. оценка уровня сывороточного пролактина у 50 хронических больных шизофренией, получавших антипсихотики в течение 5-25 лет, не выявила повышенного уровня пролактина ни у мужчин ($4,9 \pm 4,1$ нг/мл), ни у женщин ($13,7 \pm 12,1$ нг/мл). Не было выявлено значимой статистической корреляции между длительностью или дозировкой антипсихотической терапии, психопатологическими синдромами и развитием поздней дискинезии или паркинсонических побочных эффектов. Авторы предположили, что отсутствие ГП при длительном применении антипсихотиков можно объяснить развитием толерантности туберо-инфундибулярной дофаминовой системы. [15]. В другом исследовании Eberhardt J. et al [10], в котором контролировали уровень пролактина в течение 5 лет у 218 психотических пациентов, получавших рисперидон, обнаружили снижение уровня сывороточного пролактина. При изучении интенсивности пролактинового ответа на антипсихотическое лечение у 170 стационарных пациентов с психозом с учетом общей продолжительности заболевания и других факторов, влияющих на его течение были получены следующие результаты. Уровень пролактина достоверно не коррелировал с возрастом пациентов ни у мужчин ($p=0,11$), ни у женщин ($p=0,54$). Значимых различий между ГП и антипсихотиками (АВП/АПП/комбинации) выявлено не было ($p=0,2$). Средняя длительность психоза (ДП) по выборке составила $11,7 \pm 9,9$ года. Было показано, что пациенты с ДП более 10 лет имели значительно более низкий уровень пролактина по сравнению с пациентами с ДП менее 5 лет ($p=0,025$). Было установлено, что женский пол является предиктором повышенного риска развития ГП ($\beta=0,27$; $p<0,0001$), в то время как применение антипсихотиков, потенциально не повышающих пролактин ($\beta=-0,23$; $p<0,003$) и ДП не менее 10 лет ($\beta=-0,15$; $p=0,04$), напротив, являются предикторами более низкого уровня пролактина. [9]

Следует подчеркнуть, что относительно небольшое количество работ, посвященных нейрондокринному саногенезу, в частности, ГП при длительной антипсихотической терапии, и неоднозначность их результатов по необходимости коррекции этого побочного эффекта диктует необходимость проведения исследований у больных с хронической шизофренией в этом направлении.

Цель исследования: изучение особенностей концентрации сывороточного пролактина у больных хронической шизофренией при длительной антипсихотической терапии.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 больных: 42 мужчины (70%) и 18 женщин (30%), в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст составил $52,84 \pm 17,40$ лет), проходившие стационарное лечение в Звенигородском психоневрологическом интернате в 2018-2020 г.г. Средняя длительность заболевания составила $35,79 \pm 18,76$ лет.

В соответствии с критериями МКБ-10, больные распределились следующим образом: с параноидной шизофренией, непрерывным типом течения (F 20.006) – 39 чел. (65%); с параноидной шизофренией, приступообразно-прогредиентным типом течения (F 20.014) – 11 чел. (18,33%) и с шизофренией непрерывнотекущей, детский тип (F 20.83) – 10 чел. (16,66%). Всем пациентам проводилась длительная антипсихотическая терапия препаратами первого (АПП) и второго (АВП) поколений в средних терапевтических дозировках.

Пациенты включались в исследование согласно следующим критериям: соответствие пациентов критериям МКБ-10 диагнозов F 20.006, F 20.014, F 20.83; возраст от 20 до 65 лет; длительная антипсихотическая терапия. Критерии исключения: органические заболевания ЦНС; эндокринные заболевания; тяжелые формы соматических заболеваний. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол №24/3 от 2018 г.).

Сравнительный анализ показателей пролактина проводился между группами и внутри групп, сформированных по следующим факторам: пол, возраст, длительность заболевания, тяжесть заболевания (по баллам PANSS), предшествующая терапия.

Дизайн исследования – открытое, сравнительное, нерандомизированное. Исследование пациентов проводилось однократно.

Основными методами исследования являлись: клинико-анамнестический, клинико- психопатологический, биохимический и клинико-статистический.

Определение уровней пролактина проводилось натошак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре Architecti (USA) с использованием реактивов фирмы «Abbott (USA)». Референсные значения пролактина 70-407 мМЕ/л.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» версия 6.0 (StatsoftInc.,USA) с вычислением средних значений (M) и ошибки среднего ($\pm SE$). 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 $p < 0,01$.

Результаты исследования

Средние общегрупповые уровни пролактина у пациентов в исследуемой группе составили: у мужчин – $172,5 \pm 11,3$ мМЕ/л.; у женщин – $158,9 \pm 11,2$ мМЕ/л. Показатели значимо не различались и находились в нормативном диапазоне. Как у мужчин, так и у женщин преобладали пациенты с параноидной шизофренией, непрерывным типом течения. Средний возраст и средняя длительность заболевания у женщин были выше, но разница показателей не достигали статистической значимости (табл.1).

Уровень пролактина в пределах нормативных показателей отмечался у 42 пациентов (70%): 27 мужчин и 15 женщин. Средний возраст составил $52,9 \pm 11,3$ лет, средняя длительность заболевания – $36,8 \pm 16,5$ лет. По нозологической принадлежности: у 26 из них была диагностирована параноидная шизофрения с непрерывным типом течения (F 20.006); у 9 пациентов – непрерывнотекущая шизофрения, детский тип течения (F 20.83); у 7 пациентов – параноидная шизофрения с приступообразно-прогредиентным типом течения (F 20.0014). Средний уровень пролактина: мужчины – $198,4 \pm 15,6$ мМЕ/л; женщины – $172,8 \pm 12,3$ мМЕ/л. Предшествующая терапия: 6 пациентов – монотерапия антипсихотиками первого поколения; 21 пациент – различные комбинации антипсихотиков и антидепрессантов; 12 пациентов – галоперидол и клозапин; 2 пациента – рисперидон. По оценке степени тяжести психического состояния PANSS средний балл составил $84,9 \pm 18,3$.

Интересным является факт наличия пациентов с показателями пролактина ниже нормативных, т.е. была выявлена гипопролактинемия. Низкие (ниже нормативных) уровни пролактина наблюдалось у 13 пациентов (21,7%) – у 11 мужчин и 2 женщин. Значимо ($p=0,009$) чаще этот феномен наблюдался у мужчин ($M - 26,2\%$; $Ж - 11,1\%$) со средними показателями $33,45 \pm 15,81$ мМЕ/л и $45,4 \pm 18,1$ мМЕ/л, соответственно. Средний возраст у этих пациентов составил $52,01 \pm 19,8$ лет, средняя длительность заболевания – $31,45 \pm 15,62$ лет. По нозологической принадлежности 9 пациентов были с параноидной шизофренией с непрерывным типом течения (F20.006) и 4 пациента с параноидной шизофренией с приступообразно-прогредиентным типом течения (F20.014). 6 пациентов получали в качестве предшествующей ПФТ галоперидол в сочетании с клозапином и 7 пациентов различные комбинации антипсихотиков и антидепрессантов. По оценке степени тяжести психического состояния (PANSS) средний балл был незначимо выше, чем у пациентов с нормальным уровнем пролактина (нормопролактинемия – $91,6 \pm 11,2$; гипопролактинемия – $84,9 \pm 18,3$).

Уровень пролактина, превышающий верхние границы референсных значений (гиперпролактинемия), был отмечен у 5 пациентов (8,3%) – 4 мужчин и 1 женщины. Средний возраст у этих больных составил $44,6 \pm 17,4$ лет, средняя длительность заболевания – $31,6 \pm 12,1$ лет. По нозологической принадлежности у 2 обследованных были диагнозы, соответствовавшие шифрам F20.006 и F 20.014., у 1 – F 20.83. Средний уровень пролактина соответствовал $908 \pm 38,11$ мМЕ/л. 3 пациента в период предшествующей

терапии находились на монотерапии антипсихотиками первого поколения, 2 – получали различные комбинации антипсихотиков и антидепрессантов и 1 находился на терапии рисперидоном. По оценке степени тяжести психического состояния поPANSS средний балл составил $96,4 \pm 10,7$ и был несколько выше, чем у пациентов с нормальным и пониженным уровнями гормона, однако эти различия не были статистически значимыми.

С целью анализа влияния возраста на уровень пролактина исследуемые пациенты были разделены на возрастные категории: до 45 лет – 1 группа и после 45 лет – 2 группа. Как видно из данных табл.2. и рис.1, в изученной выборке преобладали пациенты старше 45 лет с параноидной шизофренией, непрерывным типом течения. Средняя длительность заболевания была значимо ($p=0,0004$) выше во 2 группе пациентов. Уровни пролактина были значимо ($p=0,007$) ниже у пациентов мужского пола, а у пациенток значимо ($p=0,002$) выше в 1 группе ($M - 98,78 \pm 66,34$; $198,10 \pm 121,75$; $Ж - 288,61 \pm 189,12$; $153,93 \pm 116,11$).

Уровень пролактина в 1 группе у мужчин был понижен у 5 пациентов (35,7%) и составил $31,60 \pm 12,8$ мМЕ/л. Уровень пролактина у мужчин старше 45 лет был повышен у 2-х пациентов (7,14%) со средними значениями $-1082,11 \pm 488,12$ мМЕ/л и понижен у 3-х (10,70%) – $40,12 \pm 11,41$ мМЕ/л. У 5 женщин этой группы (33,3%) уровень пролактина был ниже нормативных значений и составил $32,30 \pm 10,9$ мМЕ/л. В остальных случаях показатели пролактина соответствовали нормативным. Значимых корреляций уровня пролактина с другими исследуемыми показателями выявлено не было.

Для изучения влияния длительности заболевания на уровни пролактина было сформировано 3 группы: с длительностью заболевания до 25 лет (1 группа), от 25 до 45 лет (2 группа), и свыше 45 лет (3 группа). Данные социо-демографических характеристик и уровней пролактина пациентов в зависимости от возрастных категорий представлены в табл. 3. В выборке преобладали пациенты с длительностью заболевания от 25 до 45 лет мужского пола. В группах 2 и 3 преобладали пациенты с диагнозом F 20.006. Проведенный статистический анализ не выявил каких-либо значимых различий в средних уровнях пролактина у пациентов в зависимости от длительности заболевания (рис.2). Отмечены незначимо более высокие уровни гормона у женщин во 2 группе, находящиеся в нормативной диапозоне ($M - 174,33 \pm 112,09$; $156,30 \pm 89,11$; $145,42 \pm 97,81$; $Ж - 173,66 \pm 123,16$; $238,11 \pm 101,16$; $122,33 \pm 110,08$).

Уровень пролактина в первой группе у мужчин был повышен (560 мМЕ/л) у одного пациента (8,33%) и понижен у 3 (25%) больных ($39,33 \pm 13,2$ мМЕ/л). У 2 женщин (66,6%) он был снижен – средние значения составили $27,5 \pm 11,2$ мМЕ/л. Уровень пролактина во 2-й группе у мужчин был повышен у одного пациента (4,34%) 576 мМЕ/л и понижен у 4-х (17,39%) $44,50 \pm 18,4$ мМЕ/л. У 1 женщины (11,1%) он был повышен до 1588 мМЕ/л, а у 3-х (33,3%) снижен до $32,30 \pm 10,9$ мМЕ/л. Уровень пролактина в 3-й группе был снижен у одной женщины (16,6%) $42,1$ мМЕ/л. Корреляционных вза-

имосвязей уровня пролактина с длительностью заболевания выявить не удалось. Можно предположить, что это связано с незначительным количеством исследованных больных (1 и 3 группы) и разнонаправленными колебаниями уровня гормона.

Для исследования влияния нозологической принадлежности на уровень пролактина, было сформировано 3 группы пациентов: с F 20.006 – 39 чел. (65%); с F 20.014 – 11 чел. (18,33%) и с F20.83 – 10 чел. (16,66%). Статистический анализ данных выборок показал, что средний возраст пациентов в 1 группе значимо ($p=0,04$) превышал возраст пациентов 2 группы, и средняя длительность заболевания также была значимо ($p=0,02$) выше в 1 группе по сравнению с 3 группой. У пациентов с непрерывным типом течения параноидной шизофрении повышение уровня пролактина до 1588 мМЕ/л отмечалось у одного пациента (2,63%); у 8 пациентов (21,05%) выявлено снижение значений гормона ниже нормативного уровня (средние значения – 50 мМЕ/л $\pm$ 13,4 мМЕ/л) и у одной пациентки (2,63%) пролактин был снижен до 56 мМЕ/л. В остальных случаях он соответствовал нормативным показателям. У пациентов с эпизодическим течением параноидной шизофрении отмечалось снижение пролактина ниже нормативного 70 мМЕ/л у одной пациентки (9,09%). В остальных случаях он соответствовал нормативным показателям. В третьей группе (F 20.83) отмечалось повышение уровня до 568 мМЕ/л у двух пациентов (18,18%). В остальных случаях он соответствовал нормативному (табл.4). Средние значения уровней пролактина у пациентов с различной нозологией, представленные на рис. 3, находились в нормативном диапазоне ($M = 168,04 \pm 96,15$; $185,22 \pm 98,14$; $182,12 \pm 91,15$; $J = 200,38 \pm 118,34$; $116,50 \pm 88,12$; 247).

Используя анамнестические данные удалось собрать информацию о предшествующей терапии, которую получали пациенты. Исходя из этого было сформировано 4 группы пациентов: 1 группа - сочетание галоперидола и клозапина – 17 пациентов (28,3%): 11 мужчин и 6 женщин; 2 группа – 3 мужчины (5%), терапия рисперидоном; 3 группа 10 пациентов (16,7%): 7 мужчин и 3 женщины с терапией АПП; 4 группа – 30 пациентов (50%): 21 мужчина и 9 женщин включала микстовые сочетания АПП, АВП и антидепрессантов. Проводя статистическую обработку данных выявлено значимое различие ($p=0,048$) по уровням пролактина у мужчин между группами 1 и 4, указывающее на более высокие показатели пролактина у пациентов принимающих микстовую терапию по сравнению с пациентами принимающих галоперидол в сочетании с клозапином (M : $96,45 \pm 78,12$; $201,00 \pm 101,22$; $156,14 \pm 114,10$; $213,62 \pm 156,37$; J $101,16 \pm 93,44$; 0; $283,33 \pm 76,17$; $155,88 \pm 111,93$). Других значимых различий и корреляций фоновых уровней пролактина в зависимости от возраста, пола, диагноза и длительности заболевания в выделенных группах по предшествующей терапии выявлено не было (табл. 5, рис. 4). В первой группе у 4 пациентов (36,4%) отмечалось снижение пролактина ниже нормативного уровня $28,0 \pm 10,4$ мМЕ/л, у одной пациентки (16,7%) пролактин был также снижен до 56 мМЕ/л. В остальных

случаях он соответствовал нормативному. Во второй группе уровень пролактина соответствовал нормативным значениям. В третьей группе сниженный уровень пролактина был отмечен у двух мужчин (28,6%) – $29,5 \pm 9,4$ мМЕ/л, а повышенный у 1 (14,3%) – 560 мМЕ/л. В четвертой группе повышение уровня пролактина отмечалось у 1 пациента (4,8%) – 1082 мМЕ/л, а у 5 пациентов (23,8%) отмечалось снижение пролактина ниже нормативного уровня ($39,4 \pm 12,07$ мМЕ/л); у одной пациентки (11,1%) пролактин был снижен до 40 мМЕ/л.

Для оценки тяжести психического состояния использовалась шкала PANSS. Минимальный балл 46, максимальный – 140. При этом только у 5 пациентов состояние можно было оценить как ремиссию, где общий балл не превышал 60. В остальных случаях он был выше, что соответствовало текущему процессу. Для оценки влияния тяжести психического состояния на уровень пролактина пациентов разделили, на две группы: до 80 баллов и более 80 (табл. 6, рис. 5). Во 2 группе средние значения возраста и длительности заболевания были выше, но разница не достигала статистической значимости. По другим показателям группы были сопоставимы. Средние значения пролактина: М – $145,71 \pm 58,44$; $202,59 \pm 117,45$; Ж – $106,75 \pm 68,24$; $166,07 \pm 115,10$.

Уровень пролактина в первой группе у мужчин был понижен у 5 пациентов (23,8%) $35,60 \pm 11,08$ мМЕ/л и повышен у одного (4,8%) до 576 мМЕ/л. В этой же группе уровень пролактина был снижен у 1 женщины (25%) до 40 мМЕ/л. Уровень пролактина во 2 группе у мужчин был повышен у 2-х пациентов (9%) $1074,11 \pm 602,31$ мМЕ/л и понижен у 6 (27,3%) $31,66 \pm 11,09$ мМЕ/л. У 1 женщины (7,7%) он был снижен до 56,0 мМЕ/л. В остальных случаях показатели пролактина соответствовали нормативным. Проведенный статистический анализ по влиянию тяжести заболевания на уровень пролактина не выявил значимых корреляций.

Обсуждение

В проведенном исследовании изучены особенности концентрации сывроточного пролактина у хронически больных шизофренией при длительной антипсихотической терапии и предпринята попытка поиска факторов, влияющих на ее уровень. Результаты исследования демонстрируют, что длительное проведение ПФТ привело к развитию гиперпролактинемии только у 8,3% пациентов, в 70% была выявлена нормопролактинемия и в 21,7% – гипопролактинемия.

Анализируя полученные данные, можно отметить, что гиперпролактинемия наблюдалась у пациентов женского пола более молодого возраста и с большей выраженностью тяжести психопатологической симптоматики, что согласуется с рядом отечественных и зарубежных научных публикаций [2,5,14,19]. К настоящему времени установлено, что определенную роль в секреции пролактина (формировании НГП) играет состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, а именно – дисбаланс в репродук-

тивной системе у женщин в климактерическом периоде (снижение уровня эстрадиола у женщин в период менопаузы (после 45 лет) по сравнению с мужчинами. В наших предыдущих исследованиях были выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между пролактином и эстрадиолом, но не тестостероном. Таким образом, более высокие значения средних уровней пролактина у женщин в перименопаузальном периоде и их значительно более низкие показатели в постменопаузальном переходе подтверждают наше предположение, как и противоположные показатели у мужчин. [1,3]. При исследовании не найдены корреляционные зависимости между уровнем пролактина, длительностью заболевания и нозологической принадлежностью. Значимо более низкие уровни пролактина у мужчин при терапии галоперидолом в сочетании с клозапином по сравнению с терапией антипсихотиками и антидепрессантами, возможно, связаны с неоправданной полипрагмазией и нарушением баланса моноаминергических систем.

Ограничения

К ограничениям настоящего исследования относятся немногочисленность выборки пациентов, отсутствие возможности подробного сбора анамнеза, включающего предшествующую терапию, большой спектр назначаемых препаратов, отсутствие предыдущих исследований уровня пролактина.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод, что при длительной антипсихотической терапии у больных шизофренией проявляется устойчивость к развитию ГП, на что указывает выявление повышенного уровня гормона только в 8,3% случаев. Вместе с тем, в связи с указанными ограничениями исследования, затруднительно сделать определенные выводы. С одной стороны, по данным ряда исследований [6,9,10,15], длительность антипсихотической терапии более 10-ти лет приводит к нормализации уровня сывороточного пролактина вместо ожидаемого, как минимум – сохранения ГП, а как максимум – усиления ГП, что, вероятнее всего, объясняется развитием толерантности тубероинфундибулярной дофаминовой системы. С другой стороны, остается дискуссионным вопрос, нужно ли в таком случае проводить коррекционные мероприятия, направленные на снижение повышенного уровня пролактина или просто ожидать его снижения в перспективе? Мнения по этому вопросу разноречивы и для более взвешенных выводов требуются дальнейшие более валидные исследования с учетом многочисленных факторов, влияющих на формирование ГП у больных с психическими расстройствами в процессе ПФТ.

Список литературы

1. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: ИД «Медпрактика-М». 2007. 312 с.
2. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2014. Том 114. №10. 122-130.
3. Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Царенко М.А. Роль гендерного фактора в вопросах эффективности и переносимости антипсихотической терапии у больных с расстройствами шизофренического спектра (эндокринологические аспекты) // Современная терапия психических расстройств. 2015. №3. 14-20.
4. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В. Особенности формирования нейроэндокринных дисфункций у больных шизофренией в амбулаторной практике (натуралистическое исследование) // Фарматека. 2016. №4. 41-45.
5. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2017. №1. 63-70.
6. Доровских И.В., Павлова Т.А., Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Буланов В.С., Гамдуллаев С.К. Нейроэндокринный саногенез при длительной психофармакотерапии: предикторы и основные механизмы // Психиатрия и психофармакотерапия. 2021. Т. 23. №3. 56-61.
7. Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Осложнения нейролептической гиперпролактинемии // Обзор психиатрии и медицинской психологии. 2018. №2. С. 104-108.
8. Citrome L. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis // J Psychopharmacol. 2008. Vol. 22. N. 2. 90–97.
9. Dehelean L., Romosan A.M., Papava I. et al. Prolactin response to antipsychotics: An inpatient study // PLoS ONE. 2020. Vol. 15. N. 2: e0228648.
10. Eberhard J., Lindström E., Holstad M. et al. Prolactin level during years of risperidone treatment in patients with psychotic disorders // Acta Psychiatr Scand. 2007. Vol. 115. N. 4. 268–276.
11. Hamner M.B., Arana G.W. Hyperprolactinaemia in antipsychotic-treated patients. Guidelines for avoidance and management // CNS Drugs. 1998. Vol. 10. N. 3. P. 209–222.
12. Karoum F., Karson C.N., Bigelow L.B. et al. Preliminary evidence of reduced combined output of dopamine and its metabolites in chronic schizophrenia // Archives of General Psychiatry. 1987. Vol. 44. N. 7. 604–607.
13. Lieberman J.A., Alvir J.M., Koren A. et al. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia // Neuropsychopharmacology. 1996. Vol. 14. N. 3. 13–21.

14. Meaney A.M., O'Keane V. Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinaemia // *Life Sci.* 2002. Vol.71. N. 9. P. 979–992.
15. Naber D., Finkbeiner C., Fischer B. et al. Effect of long-term neuroleptic treatment on prolactin and norepinephrine levels in serum of chronic schizophrenics: relations to psychopathology and extrapyramidal symptoms // *Neuropsychobiology.* 1980. Vol. 6. N. 4. 181-189.
16. Naber D., Mueller F. Effects of Long-Term Neuroleptic Treatment on Serum Levels of Prolactin, TSH, LH, and Norepinephrine and on α -Adrenergic and Dopaminergic Receptor Sensitivity / In *Psychoneuroendocrine Dysfunction.* Springer, Boston, MA. 1984. 599–612.
17. Peuskens J. A literature review of «Prolactin in schizophrenia» // *Clear perspectives: management issues in schizophrenia.* 1997. Vol. 1, Issue 3. 42.
18. Weiden P.J., Miller A.L. Which side effects really matter? Screening for common and distressing side effects of antipsychotic medications // *J PsychiatrPract.* 2001. Vol. 7. P. 41–47.
19. Wieck A., Haddad P.M. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences: selective literature review // *The British Journal of Psychiatry.* 2003. Vol. 182. N. 3. P. 199–204.
20. Zhang-Wong J.H., Seeman M.V. Antipsychotic drugs, menstrual regularity and osteoporosis risk // *Arch WomensMent Health.* 2002. Vol. 5. N. 3. 93–98.

Динамика уровней гормонов тиреоидной оси у больных с расстройствами аффективного спектра в процессе терапии венлафаксином

*Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В., Василенко Л.М., Ахмедова А.А.
Московский НИИ психиатрии – филиал
«НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава РФ*

Актуальность

На современном этапе изучение состояния эндокринной системы у больных с расстройствами аффективного спектра в процессе терапии является одним из перспективных направлений биологической психиатрии и психонейроэндокринологии [1,2,3].

В исследованиях прошлых лет доказано, что психотропные препараты, в частности, антидепрессанты (АД) у больных с аффективными расстройствами могут вмешиваться в биосинтез тиреоидных гормонов на разных его стадиях: от захвата йода в щитовидной железе до регулирования гипоталамо-гипофизарно–тиреоидной (ГГТ)-оси в туберо-инфундибулярной области ЦНС [4,5,6].

Так, например, химические соединения, вызывающие гипотиреозидизм или тиреоидные аутоиммунные расстройства, имеют значение константы связывания (K_c) между йодом и лекарственным препаратом больше 100 л/моль. Результаты исследований на лабораторных животных показали, что наиболее высокие значения K_c были обнаружены у препаратов, имеющих трициклическую структуру и атом азота, таких как дезипрамин ($K_c=2948\pm84$ л/моль), кломипрамин ($K_c=4545\pm272$ л/моль), имипрамин ($K_c=4907\pm56$ л/моль) [7]. Еще одним механизмом воздействия антидепрессантов на функцию щитовидной железы является усиление деиодирования тироксина (T_4) при помощи стимулирования активности деиодиназы. Изменение активности деиодиназы может объяснить изменение концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови (снижение T_4 св. и увеличение трийодтиронина (T_3) св.), отмеченное при долгосрочном приеме дезипрамина [8].

С другой стороны, АД оказывают свой терапевтический эффект через воздействие на моноаминергические системы, в частности, на уровень серотонина, норадреналина или дофамина [9,10]. В свою очередь, моноаминергические системы влияют на ГГТ ось несколькими путями: 1) моноаминергический контроль тиреолиберина на уровне гипоталамуса (например, у крыс норадреналин улучшает секрецию тиреолиберина); 2) иннервация щитовидной железы адренергическими нейронами; 3) влияние норадреналина и серотонина на метаболизм тиреоидных гормонов и усиление их деиодирования [11,12].

Различные группы антидепрессантов благодаря свойственным им воздействиям на моноаминергические нейротрансмиттеры могут соответственно влиять на секрецию различных гормонов ГГТ оси. К примеру, стимуляция норадренергических рецепторов у крыс увеличивает гипоталамическую секрецию T_4 св., а стимуляция дофаминергических рецепторов, напротив, угнетает ее [13]. Аналогичным образом, прием дезипрамина в дозе 175 мг/сут или кломипрамина в дозе 150 мг/сут вызывает у пациентов снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови [14]. Помимо этого, в экспериментальных исследованиях было доказано, что стимуляция серотонинергических (5 HT₂) рецепторов угнетает секрецию ТТГ у крыс [15].

Большинство авторов, исследовавших указанную проблему в 80-90 гг. XX столетия согласны с тем фактом, что терапия антидепрессантами вызывает снижение тиреоидной функции, выявляемое при измерении периферического уровня гормонов [4,14-16].

В ряде более современных исследований показано, что препараты, воздействующие на норадренергическую и дофаминергическую передачу, например, мапротилин и ряд других АД, снижают уровень T_4 св. в кровеносном русле, в то время как для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина СИОЗС выявлено снижение уровня T_3 св. Так, в исследовании Gitlin M. и соавт. (2004) пациенты в течение 10 недель получали сертралин в дозе 200 мг/сут, либо флуоксетин 40 мг/сут, в результате чего уровни T_3 св. и T_4 св. были значимо снижены ($p=0,05$ и $p=0,02$, соответственно), тогда как уровень ТТГ оставался прежним [17]. По данным De Carvalho G.A. и соавт. (2009), у пациентов с депрессивным расстройством прием 20 мг/сут пароксетина приводил к снижению уровня T_4 св. на 11%, при терапии флуоксетином зарегистрировано значимое снижение T_3 св. уже через 2 недели приема ($p=0,034$) и последующее уменьшение T_4 св. в течение 3-месячного продолжения терапии [18]. Согласно исследованию, проведенному Gambi F. и соавт. (2005), в результате 6-месячной амбулаторной терапии миртазапином у 17 пациентов с депрессией установлено значительное снижение концентрации T_3 св., концентрация T_4 св. уменьшилась менее значимо ($p=0,015$ и $p=0,046$, соответственно), а уровень ТТГ не изменялся [19]. В другом сравнительном исследовании 62 пациента с депрессивным расстройством были разделены на группы следующим образом: 25 пациентов получали ребоксетин в дозе 8 мг/сут, 26 пациентов – венлафаксин в дозе 150 мг/сут, и 11 пациентов – сертралин 50 мг/сут. К концу 10-й недели терапии в группе участников, получающих ребоксетин, уровень T_4 св. значимо увеличился ($p=0,009$) и значимо уменьшился уровень ТТГ ($p=0,033$). В группе пациентов, принимавших сертралин, напротив, отмечено значимое снижение уровня T_4 св. ($p=0,029$) и подъем уровня ТТГ ($p=0,033$). При терапии венлафаксином не выявлено какого-либо влияния на уровень тиреоидных гормонов [20]. В ряде других исследований также было показано, что терапия трициклическими антидепрессантами (ТЦА) и СИОЗС у больных с рас-

стройствами аффективного спектра не оказывала значимого влияния на уровни гормонов щитовидной железы [21-24].

Следует отметить, что в литературе последних лет обнаружено крайне мало исследований, касающихся влияния АД на функционирование ГГТ оси, что диктует необходимость более углубленного изучения данной проблемы при терапии различными АД.

Целью настоящего исследования являлось уточнение особенностей динамики уровней гормонов ГГТ оси у больных с аффективными расстройствами в процессе терапии венлафаксином.

Материалы и методы

В исследование были включены 72 больных: 24 мужчины и 48 женщин в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст $43,8 \pm 14,2$ лет) с расстройствами аффективного спектра, проходившие стационарное и амбулаторное лечение в клиниках Московского НИИ психиатрии - филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России в 2018-2020 г.г. Длительность заболевания составляла от 1 года до 12 лет.

В соответствии с критериями МКБ-10, у 24 больных (1 группа) было диагностировано биполярное аффективное расстройство (БАР) – F31.3; у 32 больных (2 группа) – рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени тяжести (РДР) – F33.1 и у 16 больных (3 группа) – смешанное тревожное и депрессивное расстройство (ТДР) – F41.2). Всем пациентам проводилась монотерапия препаратом венлафаксин (Венлаксор) в дозе 75-150 мг/сут. Средняя суточная дозировка составляла $141,16 \pm 52,3$ мг/сутки.

Пациенты включались в исследование согласно следующим критериям: соответствие пациентов критериям МКБ-10 диагнозов F31.3, F33.1, F41.2; возраст от 18 до 53 лет; баллы по шкале Гамильтона (HDRS) более 16 баллов. Критерии исключения: органические заболевания ЦНС; эндокринные заболевания; тяжелые формы соматических заболеваний. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол №24/3 от 2018 г.).

Исследование с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона HDRS-21[25] и шкале оценки тревоги Гамильтона HARS [26] проводилось при поступлении и через 28 дней от начала терапии. Гормональные исследования проводились до начала терапии, через 14 дней и через 28 дней терапии. К респондерам относились пациенты, у которых отмечалась снижение суммарного балла по шкале оценки депрессии Гамильтона и более чем на 50% к 28 дню терапии по сравнению с исходными значениями. Сравнительный анализ гормональных показателей проводился как между группами, так и внутри каждой группы.

Определение уровней гормонов ТТГ), T_3 , и T_4 св. проводилось натощак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования Multiscan Agent («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио». Референсные значения гормонов: ТТГ – 0,23 – 3,4 мкМЕ/мл; T_3 – 1,0 – 2,8 нмоль/л; T_4 св. – 10 – 23,5 пмоль/л.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» версия 6.0 (Statsoft Inc., USA) с вычислением средних значений (M) и ошибки среднего ($\pm SE$). 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 $p < 0,01$.

Результаты

Основные клинико-демографические показатели у исследованных больных приведены в табл. 1.

Табл. 1

Как видно из данных табл. 1, группы были сопоставимы по возрасту и средним дозам антидепрессанта. Средние значения длительности заболевания были значимо ($p=0,003$) выше во второй группе. Также во 2-й и 3-й группах преобладали больные женского пола.

Результаты динамической оценки выраженности депрессии и тревоги у обследованных пациентов представлены на рис.1 и на рис. 2.

Рис. 1 и Рис. 2

Согласно полученным данным, фоновые средние баллы по шкалам HDRS и HARS составили в 1-й группе $25,5 \pm 5,8$ и $9,1 \pm 3,3$ баллов; во 2-й группе – $23,2 \pm 4,9$ и $11,2 \pm 5,3$ баллов, в 3-й группе – $19,4 \pm 2,7$ и $28,1 \pm 10,3$ баллов для каждой шкалы соответственно. Самый низкий показатель по шкале HDRS и самый высокий по шкале HARS отмечен в 3-й группе пациентов. Значимые межгрупповые различия составили: HDRS – 1 и 3 группы ($p=0,015$); 2 и 3 группы ($p=0,009$); HARS – 1 и 3 группы ($p=0,019$); 2 и 3 группы ($p=0,007$).

К 28 дню терапии отмечено значимое ($p \leq 0,01$) снижение средних показателей по шкалам HDRS и HARS во всех группах: в 1-й группе до $13,1 \pm 2,3$ и $4,0 \pm 1,9$ баллов; во 2-й группе – до $11,5 \pm 2,7$ и $3,4 \pm 0,9$ баллов, в 3-й группе – до $7,4 \pm 1,2$ и $6,7 \pm 1,7$ баллов. Значимых межгрупповых различий по показателям шкал к 28 дню терапии не выявлено.

Данные динамики уровней ТТГ представлены на рис.3.

Рис. 3

Средний уровень ТТГ на всех этапах исследования у больных в группах был в пределах нормативных показателей. Средние фоновые значения

по группам составили: 1 группа – $1,88 \pm 0,84$ мкМЕ/л; 2 группа – $1,81 \pm 0,65$ мкМЕ/л; 3 группа – $1,12 \pm 0,60$ мкМЕ/л. Значимые различия обнаружены между 1-й и 3-й группами ($p=0,035$) и между 2-й и 3-й группами ($p=0,02$). Вместе с тем, у 8,3% пациентов с БАР, у 6,25%, с РДР и у 12,5% с ТДР отмечался повышенный уровень гормона ($4,81 \pm 0,98$ мкМЕ/л; $4,50 \pm 0,21$ мкМЕ/л; $3,80 \pm 0,78$ мкМЕ/л, соответственно). Через 14 дней терапии повышенный уровень ТТГ сохранялся только у 6,25% пациентов 2-й группы ($4,75 \pm 0,34$ мкМЕ/л; $4,25 \pm 0,28$ мкМЕ/л, соответственно). К 28 дню исследования показатели гормона нормализовались у всех пациентов.

У пациентов с БАР средний уровень ТТГ на 14-й день терапии снижался до $1,57 \pm 0,76$ мкМЕ/л и на 28-й день оставался без изменений ($1,59 \pm 0,91$ мкМЕ/л). У пациентов РДР и ТДР выявлены незначительные колебания уровня гормона: 2 группа – $1,95 \pm 0,65$ мкМЕ/л, $1,88 \pm 0,78$ мкМЕ/л и 3 группа – $0,86 \pm 0,69$ мкМЕ/л, $0,93 \pm 0,41$ мкМЕ/л (2-й и 3-й этапы, соответственно). Значимых различий не выявлено. Следует отметить, что на 2 и 3 этапах терапии средний уровень ТТГ в 3-й группе был самым низким и значимо различался между 1-й и 2-й группами: 14-й день – $p=0,032$; $p=0,018$; 28-й день – $p=0,046$; $p=0,039$, соответственно.

Динамика уровней трийодтиронина (T_3) у исследованных больных представлена на рис. 4.

Рис. 4

Средние фоновые значения в группах находились в референсных пределах и составили: 1 группа – $1,38 \pm 0,64$ нмоль/л; 2 группа – $1,40 \pm 0,61$ нмоль/л; 3 группа – $2,11 \pm 1,20$ нмоль/л. Значимые различия обнаружены между 1-й и 3-й группами ($p=0,004$) и между 2-й и 3-й группами ($p=0,0019$). У 8,3% пациентов с БАР и у 6,25%, с РДР отмечался пониженный уровень гормона ($0,85 \pm 0,17$ нмоль/л; $0,90 \pm 0,11$ нмоль/л, соответственно). Через 14 и 28 дней терапии пониженный уровень T_3 сохранялся только у пациентов 2-й группы: 18,75% ($0,73 \pm 0,27$ нмоль/л.) на 14-й день терапии и у 12,5% ($0,67 \pm 0,30$ нмоль/л.) на 28-й день терапии.

Как видно из данных рис. 4, средние значения T_3 у больных 1-й группы значимо ($p=0,018$) повышались к 28 дню терапии (14-й день – $1,35 \pm 0,84$ нмоль/л; 28-й день – $1,92 \pm 1,01$ нмоль/л). У пациентов с РДР не выявлено значимых изменений (14 день – $1,40 \pm 0,61$ нмоль/л, 28 день – $1,48 \pm 0,91$ нмоль/л). Напротив, у больных 3-й группы средний уровень T_3 значимо ($p=0,02$) снижался (14-й день – $1,36 \pm 0,91$ нмоль/л; 28-й день – $1,42 \pm 0,98$ нмоль/л).

Анализ динамики средних значений тироксина (T_4) у всех исследованных больных не выявил значимых внутригрупповых изменений в процессе терапии (рис. 5).

Рис. 5

Отмечалась незначительная тенденция к снижению уровней T_4 . Значимые межгрупповые различия выявлены между 1-й и 3-й группами: фоновые значения и показатели через 14 дней у пациентов с ТДР были значимо выше по сравнению с БАР ($14,46 \pm 7,12$ пмоль/л и $12,02 \pm 5,07$

пмоль/л; $p=0,046$; $13,95\pm 5,12$ пмоль/л и $11,07\pm 6,02$ пмоль/л; $p=0,0012$, соответственно); средние значения у пациентов 3-й группы на 28-й день исследования были значимо выше, по сравнению с РДР ($13,2\pm 7,22$ пмоль/л и $11,55\pm 6,22$ пмоль/л; $p=0,044$). Вместе с тем, следует отметить, что у больных с БАР в 8,3% случаев фоновый уровень гормона был снижен ($9,6\pm 0,38$ пмоль/л) и у 8,3% был повышен ($26,18\pm 2,13$ пмоль/л); у больных с РДР в 6,25% также отмечались значения ниже референсных ($8,60\pm 0,29$ пмоль/л). У больных с ТРД все показатели находились в референсных пределах. Через 14 дней терапии у пациентов с БАР уже в 25% случаев отмечались пониженные значения T_4 ($9,31\pm 0,64$ пмоль/л), а в группе РДР у 18,75% ($9,63\pm 0,25$ пмоль/л). К окончанию исследования доля пациентов со сниженными показателями в группе БАР оставалась без изменений ($9,15\pm 0,74$ пмоль/л), а у пациентов с РДР доля таких пациентов возросла до 37,5% ($9,45\pm 0,18$ пмоль/л).

Обсуждение

По результатам проведенного исследования, монотерапия венлафаксином в течение 4 недель была эффективной по оценке респонса (снижение более 50% по шкале HDRS) у всех обследованных пациентов с расстройствами аффективного спектра. Учитывая длительность терапии, оценка эффективности по достижению ремиссии в представленном исследовании не проводилась.

Фоновые показатели состояния ГГТ-оси позволили констатировать наличие субклинического гипотиреоза у 8,3% пациентов с БАР и у 6,25% с РДР. Динамика уровней тиреоидных гормонов на фоне терапии венлафаксином различалась.

У больных с БАР отмечалось улучшение функционирования ГГТ-оси, на что указывает значимое ($p=0,018$) повышение уровня трийодтиронина (T_3) к 28 дню терапии, а также значимые отрицательные корреляции между ТТГ и T_3 на 2 и 3 этапах исследования, несмотря на незначительные колебания в сторону снижения уровней T_4 у 25% пациентов. У пациентов с РДР к 14 и к 28 дням терапии повышалось число больных со снижением уровней периферических гормонов на фоне достаточно стабильных показателей ТТГ, что может свидетельствовать о наличии функционального гипотиреодного состояния. У пациентов с ТДР к 14 дню значимо снижались только уровни T_4 (колебания в референсных пределах) на фоне незначительных колебаний ТТГ и T_3 .

Проведенное исследование свидетельствует о том, что терапия венлафаксином – первым синтезированным селективным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) высоко эффективна у депрессивных больных в рамках различных диагностических категорий, что согласуется с данными литературы [27-30]. Полученные данные подтверждают гипотезу патогенеза депрессий, которая с одной стороны связывает патогенетические механизмы депрессии и тревоги с дефицитом се-

ротонина и норадреналина в структурах головного мозга [31], а с другой – соотносится с сформулированным S. Kasper представлением, согласно которому депрессия и тревога контролируются не абсолютными уровнями серотонина и норадреналина, а «балансом» в их содержании и активности этих систем [32]. Установленное наличие тесной взаимосвязи между нейромедиаторными системами и секрецией гормонов гипоталамуса, гипофиза и периферических гормонов означает, что нормализация концентрации серотонина или норадреналина в синаптической щели при помощи антидепрессантов, селективно ингибирующих обратный захват этих моноаминов из синаптической щели способствует, в большинстве случаев, нормализации функционирования ГГТ оси [10].

К ограничениям настоящего исследования относятся небольшая выборка пациентов с ТДР и ограниченность временных рамок исследования (28 дней). Вместе с тем, полученные результаты дают основание для проведения дальнейших исследований с целью уточнения влияния терапии различными классами антидепрессантов на состояние ГГТ оси.

Заключение

Несмотря на значительный объем научной литературы, касающийся связи депрессии и тревоги с дисфункцией щитовидной железы, а также влияния АД на функционирование тиреоидной оси, к настоящему времени не сложилось единого мнения по данным вопросам [33,34,35,36]. По всей вероятности, это связано с высокой коморбидностью аффективных расстройств и гипотиреоза, общностью патогенетических механизмов указанных патологий, а также механизмами действия АД. С одной стороны, в большинстве исследований приводятся данные о характерной дисфункции ГГТ оси у больных депрессией и тревогой, которые заключаются в увеличении концентрации Т4, снижении концентрации Т3 в плазме крови и увеличении секреции ТТГ. С другой стороны, терапия ТЦА и СИОЗС довольно часто приводит к изменениям секреции гормонов щитовидной железы, что отражает функциональные нарушения, которые могут быть связаны с проводимой фармакотерапией. Терапия СИОЗСН, по данным литературы, не оказывает влияния на уровни гормонов ГГТ оси. В нашем исследовании показано, что венлафаксин в течение 4 недель, помимо высокой эффективности, также продемонстрировал свою безопасность в отношении влияния на тиреоидную ось. На это указывают нормативные показатели средних значений гормонов ГГТ оси у пациентов в процессе терапии. Кроме того, отмечалась нормализация повышенных фоновых показателей ТТГ у пациентов всех групп. Можно предположить, что снижение уровня периферических гормонов у ряда пациентов с РДР может быть связано с основным заболеванием. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований влияния АД на состояние ГГТ оси у больных с аффективными расстройствами с целью своевременного выявления формирования функционального гипотиреоза.

Список литературы

1. Coştache A, Riza AL, Popescu M, et al. TSH and T4 Levels in a Cohort of Depressive Patients // *Curr. Health Sci. J.* 2020. 46 (2). 117-122. doi:10.12865/CHSJ.46.02.03
2. Nobis A., Zalewski D., Waszkiewicz N. Peripheral Markers of Depression // *J. Clin. Med.* 2020. 9 (12). 3793. Published 2020, Nov. 24. doi:10.3390/jcm9123793.
3. Данилов Д.С. Антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: взгляд через призму 30-летней истории // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018. 10 (4). 4-12. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-4-12>
4. Baumgartner A., Campos-Barros A. Chronic desipramine treatment enhances thyroxine deiodination in rat brain // *Psychiatr. Res.* 1990. Vol. 34. 217-219.
5. Comby F., Jambut-Absil A.C., Buxeraud J. et. al. Spectroscopic analysis of charge transfer complex formation between neuroleptics and iodine // *Chem. Pharm. Bull.* 1989. Vol. 37, N. 1. 151-154.
6. Joffe R. T., Singer W. The effects of tricyclic antidepressants on basal thyroid hormone levels in depressed patients // *Pharmacopsychiatry.* 1990. Vol. 23. 67-69.
7. Rousseau A., Comby F., Buxeraud J. et. al. Spectroscopic analysis of charge transfer complex formation and peroxidase inhibition with tricyclic antidepressant drugs: Potential anti-thyroid action // *Biol. Pharmacol. Bull.* 1996. Vol. 19, N. 5. 726-728.
8. Shelton R. C., Winn S., Ekhatore N. et. al. The effects of antidepressants on the thyroid axis in depression // *Biol. Psychiatry.* 1993. Vol. 33. 120-126.
9. Rang, H. P., and Dale, M. M. *Pharmacology.* 3rd ed. Churchill Livingstone. New York. 1995.
10. Uzbekov M.G., Maximova N.M. The relationship between monoaminergic and hormonal systems and endogenous intoxication in mixed anxiety-depressive disorder // *Neurochem. J.* 2014. V. 8. N. 4. 311-318.
11. Atterwill, C. K., Catto, L. C., Dickens, T. A., Heal, D. J., and Holland, C. W. Secretion of TSH and thyroid hormones following treatment of rats with desipramine or ECS. *Br. J. Pharmacol.* 1988. 92. 671P.
12. Lyons D.J., Ammari R., Hellysaz A., Broberger C. Serotonin and Antidepressant SSRIs Inhibit Rat Neuroendocrine Dopamine Neurons: Parallel Actions in the Lactotrophic Axis // *J. Neurosci.* 2016. 36 (28). 7392-7406. doi:10.1523/JNEUROSCI.4061-15.2016
13. Scanlon M. F., Peters J., Foord S. et. al. The clinical relevance of TRH in diagnosis and investigation. In *Thyrotropin-Releasing-Hormone* (E.L. Griffiths and G.W. Bonnet, Eds.). Raven Press, New York. 1983. 303-314.
14. Brady K. T., Anton, R. F. The thyroid axis and desipramine treatment in depression // *Biol. Psychiatry.* 1989. Vol. 25. 703-709.
15. Morley J. E., Brammer G. L., Sharp B. et. al. Neurotransmitter control of hypothalamic-pituitary-thyroid function in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 1981. Vol. 70. 263-271.

16. Anseau M., von Frenckell R., Mertens C., de Wilde J., Botte L., Devoitille J.M., Evrard J.L., De Nayer A., Darimont P., Dejaiffe G. et al. Controlled comparison of two doses of milnacipran (F2207) and amitriptyline in major depressive inpatients // *Psychopharmacology (Berl)*. 1989. Vol. 98. 163–168.
17. Gitlin M., Altshuler L.L., Frye M.A. Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors // *J. Psychiatry Neurosci*. 2004. Vol.29, N. 5. 383-386.
18. De Carvalho G.A., Bahls S.C., Boeving A. et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function // *Thyroid*. 2009. Vol. 19, N. 7. 691-697.
19. Gambi F., De Berardis D., Sepede G. et al. Effect of mirtazapine on thyroid hormones in adult patients with major depression // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. 2005. Vol. 18, N.4. 737-744.
20. Eker S.S., Akkaya C., Sarandol A. et al. Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008. Vol. 32, N. 4. 955-961.
21. Горобец Л.Н., Павлова Т.А., Доровских И.В. Нейроэндокринные аспекты патогенеза и психофармакотерапии панического расстройства // *Психиатрия*. 2016. 72 (04). 55-69.
22. Häuser W., Petzke F., Üçeyler N., Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis // *Rheumatology (Oxford)*. 2011. Vol. 50, N 3. 532–543.
23. Kohno T., Kimura M., Sasaki M., Obata H., Amaya F., Saito S. Milnacipran inhibits glutamatergic N-methyl-D-aspartate receptor activity in spinal dorsal horn neurons // *Mol. Pain*. 2012. Vol. 8. 45.
24. Sambunaris A., Bose A., Gommoll C.P., Chen C., Greenberg W.M., Sheehan D.V. A phase III, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study of levomilnacipran extended-release in patients with major depressive disorder // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2014. Vol. 34. 47–56.
25. Hamilton M. A rating scale for depression. // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1960. Vol. 23. 56-62.
26. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *Br. J. Med. Psychol*. 1959. Vol. 32. 50-55.
27. Байкова И.А. Эффективность венлаксора (венлафаксина) при лечении депрессивных расстройств // *Здравоохранение*. 2009. №4. 41-44.
28. Марута Н.А., Семикина Е. Е. Эффективность препарата венлаксор при лечении депрессивных расстройств // *Украинский вестник психоневрологии*. 2007. Том 15, вып. 2 (51). 139-142.
29. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Городничев А.В. и соавт. Клиническая эффективность и переносимость препарата венлафаксин (Велаксин) при лечении умеренной и тяжелой депрессии // *Трудный пациент*. 2007.

30. Lenox-Smith A.J., Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care // *Br. J. Gen. Pract.* 2003. Vol. 53. P. 772-777.
31. Ressler K.J., Nemeroff C.B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders // *Depression and Anxiety*. 2000. Vol. 12. (Suppl 1). 2-19.
32. Kasper S. Depression and Anxiety - Separate or Continuum // *World. J. Biol. Psychiatry*. 2001. Vol. 2. 162-163.
33. Berent D., Zboralski K., Orzechowska A., Gałeczki P. Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder // *Mol. Biol. Rep.* 2014. 41 (4). 2419-2425. doi:10.1007/s11033-014-3097-6
34. Gommoll C.P., Greenberg W.M., Chen C. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of flexible doses of levomilnacipran ER (40-120 mg/day) in patients with major depressive disorder // *J. Drug Assess.* 2014. Vol. 3, N 1. 10-19.
35. Montgomery S.A., Mansuy L., Ruth A., Bose A., Li H., Li D. Efficacy and safety of levomilnacipran sustained release in moderate to severe major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebocontrolled, proof-of-concept study // *J. Clin. Psychiatry*. 2013. Vol. 74, N 4. 363–369.
36. Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Стратегия аугментации как один из видов комбинированной терапии у больных с депрессивными расстройствами (литий и тиреоидные гормоны) // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020. Т. 30. №2. 52-61.

Динамика уровней кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата у больных с расстройствами аффективного спектра в процессе терапии венлафаксином

*Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В.
Московский НИИ психиатрии РФ –
филиал «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава РФ*

Актуальность

Одним из важнейших достижений нейрофизиологии за последние годы явилось осмысление роли стероидных гормонов при изучении нарушений различных звеньев гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГА-оси) у больных с расстройствами аффективного спектра. Значительное количество исследований посвящено этому вопросу при изучении депрессии как одного из самых распространенных психических заболеваний [1,2,3,4,5,6].

Интерпретация повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы при депрессивных расстройствах основывается на тесной взаимосвязи нейротрансмиттерных и гормональной систем. Повышение уровня кортизола приводит к росту активности МАО-А, из-за чего в головном мозге снижается уровень норадреналина и серотонина [7,8], что подтверждается нейровизуализационными исследованиями МАО-активности и согласуется с моноаминовой гипотезой депрессии [9,10].

Несмотря на прогресс исследований, касающихся биологии гормонов ГГА-оси, остается много неясных вопросов о механизмах их действия, нейробиологических свойствах, потенциальной вовлеченности в развитие аффективных и тревожных расстройств [11,12].

Известно, что адренокортикотропный гормон (АКТГ), кортизол (К), дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и ДГЭА-сульфат (ДГЭА-С) играют важную роль в функционировании и развитии мозга. Тропные гормоны гипофиза управляют синтезом и высвобождением стероидных гормонов (главным образом глюкокортикоидов) из коры надпочечников. В свою очередь, глюкокортикоиды по механизму обратной связи способны угнетать синтез АКТГ в гипофизе, а также синтез кортиколиберина в гипоталамусе. Стероидные соединения могут влиять на нейрональную активность, а изменения в чувствительной к глюкокортикоидам системе мозга могут лежать в основе изменений состояния ГГА-оси, связанных со стрессом, депрессивными расстройствами и шизофренией [14,15,16,17,18].

Исследования показывают, что более 80% пациентов с депрессией имеют те или иные нарушения, связанные с ГГА-осью, которые являются наиболее устойчивыми эндокринными нарушениями. Состояние ГГА-оси при депрессии характеризуется следующими проявлениями: гиперкортизоле-

мия [19,20]; гипокортизолемиа или нормокортизолемиа [21,22]; отсутствие реакции на дексаметазоновый тест [23,24]; уменьшение функции глюкокортикоидных рецепторов [25,26]; увеличение объема надпочечников [27]; снижение уровней ДГЭА и ДГЭА-С [28,29]. Кроме того, в ряде исследований показано, что при депрессивных расстройствах наблюдается повышенная патологическая активность ГГА-оси, однако причины подобной активности пока недостаточно ясны [21,30,31].

В большинстве случаев, у больных с депрессией обнаруживается гиперкортизолемиа на фоне снижения уровня ДГЭА-С. В связи с этим, представляют интерес исследования, касающиеся вопросов соотношения уровней ДГЭА-С и К в концепции «анаболического баланса», согласно которой соотношение анаболических и катаболических гормонов может характеризовать расположенность к стрессу, старению и развитию психических заболеваний [32,33,34,35].

К настоящему времени установлено, что гиперсекреция К вызывает сдвиг метаболизма в сторону катаболических процессов, т.е. процессы распада и высвобождения энергии начинают преобладать над анаболическими процессами. Об этом также свидетельствует низкий уровень гормонов, обладающих анаболическим эффектом, в частности, ДГЭА и ДГЭА - С [34].

Считается, что высокий уровень К и низкий уровень ДГЭА является неблагоприятным прогностическим признаком терапевтической динамики [36]. Это может свидетельствовать об истощении анаболических возможностей организма по мере увеличения длительности заболевания [35].

Несмотря на убедительные данные о нарушениях функционирования ГГА-оси у пациентов с депрессивным расстройством, результаты исследований о влиянии современных антидепрессантов на ее активность остаются до настоящего времени неоднозначными [37,38].

Вместе с тем, экспериментально установлено, что длительная терапия трициклическими антидепрессантами (ТЦА) и селективными ингибиторами обратного захвата норадреналина (СИОЗН) увеличивает количество глюкокортикоидных рецепторов (ГР) в гиппокампе крыс [39,40]. Механизм изменения концентрации ГР под воздействием антидепрессантов остается неясным. Хорошо известно, что антидепрессанты влияют на норадренергическую и серотонинергическую синаптическую передачу. В свою очередь указанные нейротрансмиттерные системы влияют на плотность ГР в гиппокампе. Так, серотонин и агонисты 5-НТ рецепторов ее повышают. Кроме того, экспериментально установлено, что в результате дисбаланса серотониновой системы уменьшается способность к связыванию кортикостерона в гиппокампе крыс [41].

Антидепрессанты других групп – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), такие как флуоксетин и циталопрам и активатор обратного захвата серотонина (АОЗС) - тианептин (коаксил) не оказывают какого-либо эффекта на ГР. Вероятно, тианептин ингибирует ГГА-ось, при этом не увеличивает уровень ГР, а воздействует напрямую

на процесс синтеза и секреции кортикотропин-рилизинг-гормона (КТГ). СИОЗС также влияют на ГГА-ось не путем регуляции рецепторов, через иные механизмы, например, увеличивая количество минералокортикоидных рецепторов (МР) или воздействуя на секрецию КТГ [42,43]. Хотя в большинстве исследований оценка эффекта антидепрессантов производилась согласно их влиянию на ГР, нельзя исключать значимость МР, которые также регулируют уровень кортикостерона как в нормальных физиологических условиях, так и во время развития стрессовой реакции – по механизму обратной связи [44]. Отсутствие эффектов СИОЗС на число рецепторов глюкокортикоидов, доказывает, что действие антидепрессантов не связано лишь с их влиянием на концентрацию моноаминов и, по всей видимости, имеет более сложный механизм [43].

Долгосрочное назначение антидепрессантов приводит к снижению уровня АКТГ и кортикостерона в кровеносном русле, а также концентрации КТГ в гипоталамусе [42,45]. Этот ингибирующий эффект на ГГА-ось продемонстрирован в экспериментальных исследованиях, проведенных на крысах, для большинства групп антидепрессантов – ТЦА, ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО), АОЗС и СИОЗС. Флуоксетин и циталопрам не изменяли уровень кортикостерона у крыс но при этом во время применения флуоксетина у пациентов зарегистрировано снижение уровня КТГ и вазопрессина в цереброспинальной жидкости [46].

Недавно проведенный мета-анализ публикаций, касающихся изменения уровня К в крови и слюне до и после назначения антидепрессантов, показал, что у 54% пациентов в процессе терапии антидепрессантами уровень гормона не меняется [47].

В ряде научных публикаций продемонстрированы данные о влиянии отдельных антидепрессантов на снижение активности ГГА-оси: миртазапина [48], циталопрама [49], amitриптилина [50], сертралина [51.] и пароксетина [52]. В работе Golden R. et al (1990) приводятся данные о том, что кломипрамин, напротив, может способствовать повышению активности ГГА-оси [53]. Можно предположить, что влияние на деятельность ГГА-оси может рассматриваться как одна из составляющих тимоаналептического ответа, и должно учитываться при тестировании новых препаратов [3]. Кроме того, нельзя исключить, что различия препаратов по влиянию на уровни К и ДГЭА-С могут играть роль и в формировании резистентности, так как при определенных типах депрессивного расстройства может регистрироваться гипокортизолемиа [22].

Существует устойчивое мнение, что нормализация показателей ГГА-оси зависит от результативности лечения. Так, клинические исследования демонстрируют гиперфункцию ГГА-оси у пациентов с депрессией и нормализацию функционирования после успешно проведенной терапии [54,55]. Напротив, у пациентов с остаточной депрессивной симптоматикой после лечения уровень К оставался повышенным [56]. Важно обратить внимание, что наиболее стойкая нормализация уровня К регистрируется при доста-

точно длительных исследованиях у пациентов, достигших стойкой ремиссии [54,55].

Таким образом, восстановление нормального функционирования системы ГГА-оси может являться одним из маркеров стойкой ремиссии, тогда как нестабильная гормональная дисфункция указывает на нестойкость достигнутого клинического улучшения и необходимость изменения терапевтической тактики [6]. Одним из показателей успешной терапии психических заболеваний и, в частности, депрессий, является снижение показателей соотношения К/ДГЭА-С (снижение уровня кортизола и повышение уровня ДГЭА-С) [35,57].

Анализ научной литературы позволяет констатировать крайне малое количество публикаций последних лет по исследованию уровней К и ДГЭА-С у больных с аффективными расстройствами в процессе терапии АД, что делает актуальным проведение исследований в данном направлении.

Целью настоящего исследования являлось уточнение особенностей динамики уровней кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата у больных с аффективными расстройствами в процессе терапии венлафаксином.

Материалы и методы

В исследование были включены 72 больных: 24 мужчины и 48 женщин в возрасте от 20 до 53 лет (средний возраст $43,8 \pm 14,2$ лет) с расстройствами аффективного спектра, проходившие стационарное и амбулаторное лечение в клиниках Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России в 2018-2020 г.г. Длительность заболевания составляла от 1 года до 12 лет.

В соответствии с критериями МКБ-10, у 24 больных (1 группа) было диагностировано биполярное аффективное расстройство (БАР) – F31.3; у 32 больных (2 группа) – рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени тяжести (РДР) – F33.1 и у 16 больных (3 группа) – смешанное тревожное и депрессивное расстройство (ТДР) – F41.2). Всем пациентам проводилась монотерапия препаратом венлафаксин (Венлаксор) в дозе 75-150 мг/сут. Средняя суточная дозировка составляла $141,16 \pm 52,3$ мг/сутки.

Пациенты включались в исследование согласно следующим критериям: соответствие пациентов критериям МКБ-10 диагнозов F31.3, F33.1, F41.2; возраст от 18 до 53 лет; баллы по шкале Гамильтона (HDRS) более 16 баллов. Критерии исключения: органические заболевания ЦНС; эндокринные заболевания; тяжелые формы соматических заболеваний. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол №24/3 от 2018 г.).

Исследование с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона HDRS-21 [58] и шкале оценки тревоги Гамильтона HARS [59] проводилось

при поступлении и через 28 дней от начала терапии. Гормональные исследования проводились до начала терапии, через 14 дней и через 28 дней терапии. К респондерам относились пациенты, у которых отмечалась снижение суммарного балла по шкале оценки депрессии Гамильтона более чем на 50% к 28 дню терапии по сравнению с исходными значениями. Сравнительный анализ гормональных показателей проводился как между группами, так и внутри каждой группы.

Определение уровней гормонов К и ДГЭА-С проводилось натощак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования MultiscanAgent («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио». Референсные значения гормонов: К – 150-660 нмоль/л; ДГЭА-С – 1,0-4,2 мгк/мл.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» версия 6.0 (StatsoftInc.,USA) с вычислением средних значений (М) и ошибки среднего ($\pm$ SE). Для сравнения показателей применялись непараметрические методы статистической оценки: для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона и χ^2 , анализ межгрупповых различий проводился с помощью теста Манна-Уитни и χ^2 . Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались значимыми при $p < 0,01$.

Результаты

Основные клинико-демографические показатели у исследованных больных приведены в табл.1.

Табл.1

Как видно из данных табл.1, группы были сопоставимы по возрасту и средним дозам антидепрессанта. Средние значения длительности заболевания были значимо ($p=0,003$) выше во второй группе. Также во 2-й и 3-й группах преобладали больные женского пола.

Результаты динамической оценки выраженности депрессии и тревоги у обследованных пациентов представлены на рис.1 и на рис. 2.

Рис.1 и Рис.2

Согласно полученным данным, фоновые средние баллы по шкалам HDRS и HARS составили в 1-й группе $25,5 \pm 5,8$ и $9,1 \pm 3,3$ баллов; во 2-й группе – $23,2 \pm 4,9$ и $11,2 \pm 5,3$ баллов, в 3-й группе – $19,4 \pm 2,7$ и $28,1 \pm 10,3$ баллов для каждой шкалы соответственно. Самый низкий показатель по шкале HDRS и самый высокий по шкале HARS отмечен в 3-й группе пациентов. Значимые межгрупповые различия составили: HDRS–1 и 3 группы ($p=0,015$); 2 и 3 группы ($p=0,009$); HARS–1 и 3 группы ($p=0,019$); 2 и 3 группы ($p=0,007$).

К 28 дню терапии отмечено значимое ($p \leq 0,01$) снижение средних показателей по шкалам HDRS и HARS во всех группах: в 1-й группе до $13,1 \pm 2,3$ и $4,0 \pm 1,9$ баллов; во 2-й группе – до $11,5 \pm 2,7$ и $3,4 \pm 0,9$ баллов, в 3-й группе –

до $7,4 \pm 1,2$ и $6,7 \pm 1,7$ баллов. Значимых межгрупповых различий по показателям шкал к 28 дню терапии не выявлено.

Динамика средних значений уровня кортизола представлена на рис. 3.

Средние показатели К у больных с БАР превышали нормативные и повышались от этапа к этапу: фон – $665,74 \pm 234,51$ нмоль/л; 14 день – $743,23 \pm 412,63$ нмоль/л; 28 день – $746,43 \pm 297,34$ нмоль/л. Значимые различия выявлены между 1 и 2 ($p=0,039$) и 1-3 ($p=0,029$) этапами. Во второй группе отмечалась аналогичная динамика, но изменения были незначительными и все средние значения гормона не превышали референсные пределы ($599,54 \pm 198,40$ нмоль/л; $618,68 \pm 224,63$ нмоль/л; $621,85 \pm 305,12$ нмоль/л; соответственно этапам исследования). У больных с ТДР, как и во 2 группе, средние значения К на всем протяжении исследования находились в нормативном диапазоне, но динамика была разнонаправленной – незначительное повышение к 14 дню и значимое ($p=0,049$) снижение к 3 этапу ($636,21 \pm 333,50$ нмоль/л; $644,25 \pm 297,12$ нмоль/л; $506,25 \pm 312,70$ нмоль/л, соответственно этапам). Выявлены значимые различия уровня гормона у пациентов 1 и 3 групп к концу исследования ($p=0,019$).

Результаты анализа частоты встречаемости пациентов с уровнем К, превышающим верхние нормативные значения, представлен на рис. 4. У пациентов с БАР повышенный фоновый уровень К выявлен в 41,66% случаев ($1032,84 \pm 284,22$ нмоль/л), через 14 дней – в 58,33% ($1018,14 \pm 321,1$ нмоль/л.) и в 66,66% ($746,46 \pm 212,32$ нмоль/л) к концу исследования. Значимые различия между 1 и 3 этапами ($p=0,018$). У пациентов РДР повышенный фоновый уровень К выявлен у 25% пациентов ($956,75 \pm 164,12$ нмоль/л), через 14 дней – у 31,25% ($956,64 \pm 180,12$ нмоль/л) и у 31,25% пациентов ($906,21 \pm 198,30$ нмоль/л) к концу исследования. В 3 группе: фон – у 37,5% ($1002,23 \pm 196,13$ нмоль/л); 14 день – 37,5% ($1132,33 \pm 344,80$ нмоль/л); 28 день – 25% ($1167,50 \pm 268,30$ нмоль/л). Значимые ($p=0,012$) различия в частоте встречаемости пациентов с повышенным уровнем К выявлены на третьем этапе терапии между 1 и 2 ($p=0,012$) и между 1 и 3 ($p=0,015$) группами.

Как видно из данных рис. 5, средние показатели уровня ДГЭА-С у пациентов в группах находились в нормативном диапазоне на всех этапах исследования. У больных с БАР отмечались незначительные колебания уровня гормона с тенденцией к снижению к 28 дню терапии (фон – $2,10 \pm 1,87$ мгк/мл; 14 день – $2,14 \pm 1,21$ мгк/мл; 28 день – $1,56 \pm 0,95$ мгк/мл); у пациентов с РДР – незначительное его повышение от этапа к этапу ($1,77 \pm 1,20$ мгк/мл; 14 день – $2,00 \pm 1,34$ мгк/мл; 28 день – $2,13 \pm 1,80$ мгк/мл). У больных с ТДР отмечена разнонаправленность динамики – значимое ($p=0,045$) повышение к 14 дню терапии и значимое ($p=0,031$) снижение к концу исследования (фон – $2,12 \pm 1,44$ мгк/мл; 14 день – $3,37 \pm 1,84$ мгк/мл; 28 день – $2,05 \pm 1,12$ мгк/мл). На 14 день исследования выявлены значимые различия в показателях гормона между 1 и 2 ($p=0,049$) и 1 и 3 ($p=0,035$) группами. Более детальный анализ позволил выявить повышенные фоновые значения гормона у 16,66% пациентов 1 группы ($4,95 \pm 1,22$ мкг/мл); у 6,25% ($4,80 \pm 0,21$ мкг/мл.)

2 группы и у 12,5% ($7,1 \pm 1,08$ мкг/мл) 3 группы. У 8,3% пациентов 1 группы ($0,51 \pm 0,25$ мкг/мл) и у 12,5% пациентов 3 группы ($0,3 \pm 0,45$ мкг/мл.) выявлены показатели ниже референсных значений. Через 14 дней терапии повышенный уровень гормона в 1 группе выявлен в 25% случаев ($4,90 \pm 1,04$ мкг/мл); во 2 группе в 12,5% случаев ($5,60 \pm 1,11$ мкг/мл) и в 3 группе – в 12,5% ($7,83 \pm 0,19$ мкг/мл). При этом возросло число пациентов с низкими значениями гормона в 1 группе – 16,66% ($0,57 \pm 0,22$ мкг/мл) и во 2 группе – 12,5% ($0,44 \pm 0,16$ мкг/мл). В 3 группе число пациентов с пониженным уровнем ДГЭА-С оставалось без изменений – 12,5% ($0,57 \pm 0,22$ мкг/мл). К концу исследования не обнаружено пациентов с повышенным уровнем гормона. В 1 группе он оставался сниженным у 8,3% ($0,72 \pm 0,16$ мкг/мл.), во 2 группе – у 25% ($0,55 \pm 0,11$ мкг/мл) и в 3 группе – у 12,5% ($0,61 \pm 0,18$ мкг/мл) пациентов.

Анализ динамики показателей соотношения К/ДГЭА-С у пациентов с БАР обнаружил их значимое ($p=0,025$; $p=0,009$ –2 и 3 этапы) повышение в процессе терапии: фон -317 ± 85 ; 2 этап -353 ± 79 ; 3 этап -466 ± 56 . У пациентов 2 группы динамика показателей соотношения К/ДГЭА-С имела тенденцию к снижению: фон -333 ± 55 ; 2 этап -309 ± 47 ; 3 этап -295 ± 36 . У больных с ТДР динамика соотношения К/ДГЭА-С была иной. В отличие от 1 и 2 групп на 2 этапе исследования показатели значимо ($p=0,017$) снижались, а затем значимо ($p=0,013$) повышались к окончанию терапии (фон -302 ± 52 ; 2 этап -189 ± 41 ; 3 этап -253 ± 34). Кроме того, необходимо отметить, что на 14 и 28 дни терапии соотношение К/ДГЭА-С у больных 1 группы были значимо ($p=0,015$; $p=0,007$ –2 и 3 этапы, соответственно) выше по сравнению со 2 и 3 группами (рис.6).

Обсуждение

По результатам проведенного исследования, монотерапия венлафаксином в течение 4 недель была эффективной по оценке респонса (снижение более 50% по шкале HDRS) у всех обследованных пациентов с расстройствами аффективного спектра, что согласуется с данными ряда научных публикаций [60,61]. Учитывая длительность терапии 28 дней, оценка эффективности по достижению ремиссии в представленном исследовании не проводилась.

Полученные результаты исследования уровней К у обследованных пациентов позволяют констатировать, что особенностью динамики гормона у пациентов с БАР в процессе терапии венлаксором является значимое повышение средних его показателей к 14 дню ($p=0,039$) и к окончанию исследования ($p=0,029$), причем все показатели превышали верхнюю границу референсных значений. Кроме того, отмечено значимое ($p=0,018$) повышение количества пациентов с высокими уровнями К к 28 дню терапии. Эти процессы сопровождалась тенденцией к снижению средних уровней ДГЭА-С и колебаниями числа пациентов с высокими и низкими показателями гормона и наличием пациентов с низкими значениями ДГЭА-С к концу терапии. В результате, как к 14, так и к 28 дню тера-

пии отмечены значимые повышения показателя соотношения К/ДГЭА-С. Полученные результаты, с одной стороны, можно интерпретировать как преобладание катаболических процессов над анаболическими [32,33], а с другой – наличием остаточной депрессивной симптоматики, требующей продолжения антидепрессивной терапии у больных с БАР [6]. Полученные нами данные в целом совпадают с рядом краткосрочных исследований ГГА-оси у больных с депрессивными расстройствами в процессе терапии, в которых указывается, что следует ожидать нормализации показателей гормонов при формировании ремиссии, т.е. при более длительной терапии [54,55,62].

У пациентов с РДР отмечались лишь тенденции к повышению средних показателей К и ДГЭА-С в процессе терапии, и все значения гормонов находились в нормативных диапазонах. Число пациентов с повышенными значениями К колебалось незначительно (25-31%), в то время как к концу терапии число пациентов с показателями ДГЭА-С ниже референсных значений увеличилось и составляло 25%. Можно говорить о том, что терапия венлаксором не оказывала значительного влияния на уровень К, но приводила к снижению уровня анаболического гормона ДГЭА-С у части больных. Вместе с тем, отмечалось снижение показателей соотношения К/ДГЭА-С, что может свидетельствовать о тенденции нормализации баланса ГГА-оси и начале становления ремиссии. Мы предполагаем, что у больных с РДР эти процессы происходят за счет нормализации концентрации серотонина и норадреналина в синаптической щели в процессе терапии препаратом, селективно ингибирующем обратный захват этих моноаминов, что согласуется с данными ряда научных работ [8,10].

У пациентов с ТДР отмечены следующие особенности динамики показателей К: отмечалось незначительное повышение средних значений в середине лечения с последующим его значимым ($p=0,049$) снижением к концу терапии. Как и у пациентов 2 группы, средние значения не превышали референсные границы.

Средние значения уровней ДГЭА-С у пациентов с ТДР к 14 дню значимо ($p=0,045$) повышались, а затем значимо ($p=0,031$) снижались до исходного уровня. Число больных с повышенным или пониженным уровнем гормона было незначительным и не влияло на средние показатели в группе. Выявленные изменения средних значений К и ДГЭА-С нашли свое отражение в динамике соотношений К/ДГЭА-С: понижение показателей к 14 и повышение к 28 дню терапии у пациентов с ТДР. Интерпретация полученных данных у больных с ТДР крайне затруднительна в связи с имеющейся диагностической неопределенностью ТДР с одной стороны и разнонаправленностью и неустойчивостью колебаний уровней К и ДГЭА-С – с другой [62].

К ограничениям настоящего исследования относятся небольшая выборка пациентов с ТДР и ограниченность временных рамок исследования (28 дней). Необходимо также отметить, что данное исследование касалось изучения уровней только 2 гормонов ГГА-оси, что, безусловно, ограничивает

целостное представление о функционировании системы гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников у больных с аффективными расстройствами. Несмотря на указанные ограничения, результаты проведенного исследования, а также противоречивость данных научной литературы свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в направлении уточнения роли гормонов ГГА-оси как биологических маркеров, которые могут быть использованы для предикции ответа на антидепрессивную терапию у больных с аффективными расстройствами.

Вместе с тем, полученные результаты дают основание для проведения дальнейших исследований с целью уточнения влияния терапии различными классами антидепрессантов на состояние ГГА-оси.

Заключение

Несмотря на убедительные данные о нарушениях функционирования ГГА-оси у пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами, результаты исследований о влиянии антидепрессантов на активность указанной эндокринной системы весьма неоднозначны. По всей вероятности, это связано с тем, что по современным представлениям она является наиболее устойчивой у данной категории больных.

В большинстве научных исследований успешность терапии АД связывают с нормализацией уровня К [54,55], повышением уровня ДГЭА-С и снижением показателей соотношения К/ДГЭА-С [63]. Вместе с тем имеются данные о том, что у 54% пациентов уровень К в процессе терапии не меняется независимо от результатов терапии [47].

Данные нашего исследования терапии венлаксором позволяют констатировать, что повышение уровня К у пациентов с БАР, также как и при терапии кломипрамином [53], не препятствовало успешности терапии, как и незначительное снижение показателей ДГЭА-С и повышение соотношения К/ДГЭА-С. В то же время у пациентов-респондеров с РДР и ТДР было отмечено снижение уровней К на фоне разнонаправленных колебаний ДГЭА-С и соотношений К/ДГЭА-С, что сопоставимо с данными литературы при применении ряда ТЦА и СИОЗС [22]. Данных по влиянию СИОЗС на уровни гормонов ГГА-оси в научной литературе обнаружить не удалось.

Как указывалось выше, получение целостного представления о состоянии ГГА-оси у больных с аффективными расстройствами в процессе антидепрессивной терапии требует проведения дальнейших исследований на более репрезентативных выборках с определением как центральных (КТГ и АКТГ), так и периферических гормонов ГГА-оси.

Список литературы

1. Nobis A., Zalewski D., Waszkiewicz N. Peripheral Markers of Depression // J. Clin. Med. 2020. 9 (12). 3793. Published 2020, Nov. 24. doi:10.3390/jcm9123793.
2. Brown E.S., Varghese F.P., McEwen B.S. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? // Biol. Psychiatry. 2004. 55. 1-9.

3. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression // *Neuropsychopharmacology*. 2000. 23 (5). 477-501.
4. Miller B.R., Hen R. The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety // *Curr. Opin Neurobiol*. 2014. 30. 51-58.
5. Parrish Waters R. et al. Evidence for the role of corticotropin-releasing factor in major depressive disorder // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2015. 58. 63-78.
6. Мазо Г.Э., Крижановский А.С. Специфический нейробиологический-профиль терапевтически резистентной депрессии: pro et contra // *Современная терапия психических расстройств*. 2012. №1. 2-7.
7. Slotkin T.A., Seidler F.J., Ritchie J.C. Effects of aging and glucocorticoid treatment on monoamine oxidase subtypes in rat cerebral cortex: therapeutic implications // *Brain Research Bulletin*. 1998. 47, 345–348.
8. Ressler K.J., Nemeroff C.B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders // *Depression and Anxiety*. 2000. Vol. 12. (Suppl. 1). 2-19.
9. Meyer J.H. Neuroimaging markers of cellular function in major depressive disorder: implications for therapeutics, personalized medicine and prevention // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2012. 91. 201-214.
10. Uzbekov M.G., Maximova N.M. The relationship between monoaminergic and hormonal systems and endogenous intoxication in mixed anxiety-depressive disorder // *Neurochem. J*. 2014. V. 8. N. 4. 311-318.
11. Cryan J.F., Leonard B.E. Depression from psychopathology to pharmacotherapy // *Mod. Trends Pharmacopsychiatry*. Basel, Karger. 2010. 27. 53-88.
12. Горобец Л.Н., Павлова Т.А., Доровских И.В. Нейроэндокринные аспекты патогенеза и психофармакотерапии панического расстройства // *Психиатрия*. 2016. 72 (04). 55-69.
13. Ressler K.J., Nemeroff C.B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders // *Depression and Anxiety*. 2000. Vol. 12. (Suppl. 1). 2-19.
14. O'Connor T.M., O'Halloran D.J., Shanahan F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia // *Q. J. Med*. 2000. 93. 323-333.
15. Mokrani M.C., Duval F., Monreal J., Champeval C., Maurice D., Macher J.P. Chronobiological HPT axis dysfunction in depression. In: *New Research Abstracts. 159th Meeting, American Psychiatric Association, Toronto, Canada: APA*. 2006.
16. Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при депрессии: актуальное состояние проблемы // *Психическое здоровье*. 2017. №8. 27-34.
17. MacKenzie E.M., Odontiadis J., Le Mellédo J.M. et al. The relevance of neuroactive steroids in schizophrenia, depression, and anxiety disorders // *Cell. Mol. Neurobiol*. 2007. 27: 5. 541-574.

18. Steen N.E., Methlie P., Lorentzen S. et al. Increased systemic cortisol metabolism in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a mechanism for increased stress vulnerability? // *J. Clin. Psychiatry*. 2011. 72(11). 1515-1521.
19. Ferrari F., Villa R.F. The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Mol. Neurobiol*. 2016.
20. Parker K.J., Schatzberg A.F. et al. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression // *Horm. Behav*. 2003. 43 (1). 60-66.
21. Pijker A.T., van Rossum E.F. Glucocorticoid sensitivity in mood disorders // *Neuroendocrinology*. 2012. 95 (3). 179-186.
22. Marijke A., Bremmer Dorly J.H. et al. Major Depression in Late Life is Association with Both Hypo- and Hypercortisolemia // *Biological Psychiatry*. 2007. 62 (5). 479-486.
23. Dinan T. G. Novel approaches to the treatment of depression by modulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Hum. Psychopharmacology Clin*. 2001. Vol. 16. 89-93.
24. Galard R., Catalan R., Castellanos J.M., Gallart J.M. Plasma corticotropin-releasing factor in depressed patients before and after the dexamethasone suppression test // *Biol. Psychiatry*. 2002. 51. 463-468.
25. Mondelli V. The effect of stress and its biological mediators on the onset and clinical outcome of psychosis // *European Archives of psychiatry+clinical neuroscience*. 2013. V. 263. 7.
26. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23:477-501.
27. Nemeroff CB. Psychopharmacology of affective disorders in the 21st century. *Biol Psychiatry*. 1998;44:517-525.
28. Sakr H.F., Khalil K.I., Hussein A.M. et al. Effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) on memory and brain derived neurotrophic factor (BDNF) in a rat model of vascular dementia // *J. Physiol. Pharmacol*. 2014. 65.41-53.
29. Wong S.Y., Leung J.C., Kwok T., et al. Low DHEAS levels are associated with depressive symptoms in elderly Chinese men: results from a large study // *Asian J. Androl*. 2011. 13. 898-902.
30. Raison C.L., Miller A.H. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders // *The American Journal of Psychiatry*. 2003. 160. 1554-1565.
31. Jiang H.K., Wang J.Y., Lin J.C. The central mechanism of hypothalamic-pituitary-adrenocortical system hyperfunction in depressed patients // *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2000. 54 (2). 227-34.
32. McEwen B.S. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders // *Ann. NY Acad. Sci*. 2004. 1032. 1-7.
33. Кочетков Я.А., Бельтикова К.В., Горобец Л.Н. Анаболический баланс при депрессии: влияние тиапетина // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2006. №10. 65-69.

34. Maninger N., Wolkowitz O.M., Reus V.I., Epel E.S., Mellon S.H. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS) // *Front. Neuroendocrinol.* 2009. 30. 65-91.
35. Markopoulou K., Papadopoulos A., Juruena M.F. et al. The ratio of cortisol/DHEA in treatment resistant depression // *Psychoneuroendocrinology.* 2009. 34. 19-26.
36. Duval F., Lebowitz B.D., Macher J.P. Treatments in depression // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2006. 8 (2). 191-206.
37. Li N., Lee B., Liu R.J., Banasr M., Dwyer J.M., Iwata M., Li X.Y., Aghajanian G., Duman R.S. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists // *Science.* 2010. 329. 959-964.
38. Willner P., Schee-Krüger J., Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013. Dec. 37 (10 Pt. 1). 2331-2371.
39. Przeglasiński E., Budziszewska B. The effect of long-term treatment with antidepressant drugs on the hippocampal mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in rats // *Neuroscience Letters.* 1993. 161. 215-218.
40. Seckl J.R., Fink G. Antidepressants increase glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat hippocampus in vivo // *Neuroendocrinology.* 1992. 55. 621-626.
41. Mitchell J.B., Rowe W., Boksa P., Meaney M.J. Serotonin regulates type II corticosteroid receptor binding in hippocampal cell cultures // *Journal of Neuroscience.* 1990. 10. 1745-1752.
42. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression // *Neuropsychopharmacology.* 2000. 23. 477-501.
43. Pariante C.M., Miller A.H. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry.* 2001;49:391-404.
44. Ratka A., Sutanto W., Bloemers M., De Kloet E.R. On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation // *Neuroendocrinology.* 1989. 50. 117-123.
45. Fadda P., Pani L., Porcella A., Fratta W. Chronic imipramine, L-sulpiride and mianserin decrease corticotropin releasing factor levels in the rat brain // *Neuroscience Letters.* 1995. 192. 121-123.
46. De Bellis M.D., Gold P.W., Geraciotti T.D. Jr., Liśtwak S.J., Kling M.A. Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression // *American Journal of Psychiatry.* 1993. 150. 656-657.
47. Anacker C., Zunszain P.A. et al. The glucocorticoid receptor. Pivot of depression and of antidepressant treatment? // *Psychoneuroendocrinology.* 2011. 36. 415-442.
48. Schule C., Baghai T.C., Eser D. et al. Time course of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity during treatment with reboxetine and mirtazapine in depressed patients // *Psychopharmacology.* 2006. 186. 601-611.

49. Nikisch G., Mathe A.A., Czernik A. et al. Long-term citalopram administration reduces responsiveness of HPA axis in patients with major depression: relationship with Scitalopram concentrations in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) and clinical response // *Psychopharmacology*. 2005. 181. 751-760.
50. O'Keane V., Frodl T., Dinan T.G. A review of Atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization // *Psychoneuroendocrinology*. 2012. 37 (10). 1589-1599.
51. Connor T.J., Kelliher P., Shen Y. al. Effect of subchronic antidepressant treatments on behavioral, neurochemical, and endocrine changes in the forcedswim test // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2000. 65. 591-597.
52. Nickel T., Sonntag A., Schill J. et al. Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2003. 23 (2). 155-168.
53. Golden R.N., Hsiao J.K., Lane E. et al. Abnormal neuroendocrine responsivity to acute i.v. clomipramine challenge in depressed patients // *Psychiatry Research*. 1990. 31. 39-47.
54. McQuade R., Young A.H. Future therapeutic targets in mood disorders: The glucocorticoid receptor // *Br. J. Psych.* 2000. 177. 390-395.
55. Pariante C.M. The glucocorticoid receptor: Part of the solution or part of the problem? // *J. Psychopharmacol.* 2006. 20 (4). 79-84.
56. Ribeiro S.C., Tandon R., Grunhaus L., Greden J.F. The DST as a predictor of outcome in depression: a metaanalysis // *Am. J. Psychiatry*. 1995. 152. 1618-1629.
57. Ritsner M., Gibel A., Maayan R. et al. Cortisol/Dehydroepiandrosterone ratio and responses to antipsychotic treatment in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 2005. 30. 1913-1922.
58. Hamilton M. A rating scale for depression // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1960. Vol. 23. 56-62.
59. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *Br. J. Med. Psychol.* 1959. Vol. 32. 50-55.
60. Марута Н.А., Семикина Е.Е. Эффективность препарата венлаксор при лечении депрессивных расстройств // *Украинский вестник психоневрологии*. 2007. Том 15, вып. 2 (51). 139-142.
61. Байкова И.А. Эффективность венлаксора (венлафаксина) при лечении депрессивных расстройств // *Здравоохранение*. 2009. №4. 41-44.
62. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Козлова С.Н. и др. От разработки эндоменологической классификации депрессии к дифференцированному назначению антидепрессивной терапии// *Современная терапия психических расстройств*. 2013. №4. 2-8.
63. Gallagher P., Ritsner M.S. Can the cortisol and DHEA molar ratio be used as a peripheral biomarker for schizophrenia and mood disorders? / *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes* (ed. M.S.Ritsner). Springer, 2009. Vol. III. 27-45.

Нейроэндокринная безопасность современных антидепрессантов, как - предиктор высокой приверженности к психофармакотерапии.

Доровских И.В.¹, Павлова Т.А.¹, Горобец Л.Н.², Шайдеггер Ю.М.³

¹ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ, Московская обл., г. Подольск, ул. Маштакова, тер. 4.

²ФГБУ МНИИП - филиал ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, г. Москва, ул. Потешная, д. 3.

³ФГБУ ННЦН - филиал ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, г. Москва, ул. Ставропольская, д.27, стр.7.

Аннотация: В представленной статье проведен обзор как научных работ, доступ к которым получен через базы данных Pubmed и Medline, так и результатов собственных исследований, посвященных нейроэндокринным побочным эффектам современных антидепрессантов. Показано, что практически все антидепрессанты могут вызывать лекарственную гиперпролактинемию (ГП), увеличивают массу тела, повышают риск развития метаболического синдрома и сахарного диабета II типа, вызывают формирование сексуальных дисфункций.

Ключевые слова: антидепрессанты; нейроэндокринные побочные эффекты; гиперпролактинемия; масса тела; сексуальные дисфункции.

Контакт: Доровских Игорь Владимирович, ig.dorovskih@yandex.ru

Neuroendocrine safety of modern antidepressants as a predictor of high adherence to psychopharmacotherapy

Dorovskih I.V.¹, Pavlova T.A.¹, Gorobets L.N.², Scheidegger J.M.³

¹FSCI "1586 military clinical hospital" of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Podolsk, Russian Federation.

²Moscow Institute of Psychiatry – branch of FSBI "SMRCNP named by V.P. Serbsky" Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

³National Research Center of Narcology – branch of FSBI "SMRCNP named by V.P. Serbsky" Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

Abstract: this article reviews both scientific papers accessed through the Pubmed and Medline databases, and the results of our own research on the neuroendocrine side effects of modern antidepressants. It has been shown that almost all antidepressants can cause drug hyperprolactinemia (GP), increase body weight, increase the risk of developing metabolic syndrome and type II diabetes, and cause sexual dysfunction.

Keywords: antidepressants; neuroendocrine side effects; hyperprolactinemia; body weight; sexual dysfunctions.

Contact: Dorovskih Igor Vladimirovich, ig.dorovskih@yandex.ru

Введение

В настоящее время депрессивные расстройства являются серьезной проблемой общественного здравоохранения. Как правило, они сопровождаются значительными нарушениями в психологическом, профессиональном и социальном функционировании больных. Депрессивные расстройства представлены в популяции у 3,2% у пациентов без сопутствующих соматических заболеваний и от 9,3% до 23,0% у пациентов с хроническими заболеваниями. Это четвертая причина инвалидности во всем мире и, предположительно, в течение следующего десятилетия она станет второй после сердечно-сосудистой патологии ведущей причиной утраты работоспособности [1]. Антидепрессанты, в частности препараты трициклической структуры (ТЦА), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), препараты, воздействующие на биохимию сразу двух нейромедиаторов – серотонин и норадреналин (СИОЗСН), серотонин и мелатонин (агомелатин) являются препаратами первой линии для психофармакотерапии депрессии, но многие пациенты либо оказываются резистентны к различным вариантам антидепрессивной терапии, либо восприимчивы к нежелательным эффектам данных препаратов, что существенно снижает приверженность к лечению [2]. Несмотря на различные варианты терапии и неоднократные попытки смены антидепрессанта в процессе лечения, около 60% пациентов с депрессивным расстройством продолжают сообщать об остаточных симптомах заболевания даже после длительной поддерживающей терапии [3]. Эти остаточные симптомы и функциональные нарушения имеют более высокий риск рецидива во время последующих депрессивных эпизодов, влияют на качество жизни пациентов, приводя к межличностным, социальным и профессиональным нарушениям. Даже после достижения ремиссии, депрессивные расстройства имеют более высокую частоту рецидивов у 80% пациентов. Заболевание становится хроническим у 20% больных. С началом каждого последующего депрессивного эпизода увеличивается вероятность хронификации заболевания и развития резистентности к терапии [4]. Неэффективность применения антидепрессантов связана с низкой комплаентностью больных; с отсроченностью положительных эффектов препаратов, развивающихся как минимум через двухнедельный период от начала лечения; нежелательными побочными эффектами, чаще всего нейроэндокринными, такими как сексуальные дисфункции, нарушения менструального цикла и увеличение массы тела [5]. Именно поэтому наряду с изучением фармакокинетики и клинической эффективности антидепрессантов крайне важно и актуально исследование их безопасности и переносимости. В приведенном обзоре представлен ней-

роэндокринный профиль наиболее часто применяемых в клинической практике антидепрессантов.

Трициклические антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты являются наиболее известной и давно применяемой группой антидепрессантов, однако их использование сопряжено с рядом часто встречающихся и выраженных побочных эффектов – холинолитических, вегетативных, неврологических и нейроэндокринных [6].

В ряде исследований отмечено увеличение уровня пролактина при применении препаратов из группы ТЦА. Так установлено, что при долгосрочном приеме амитриптилина девятью пациентами с депрессивным расстройством в средней суточной дозе 200-300 мг/сут у двух пациентов наблюдалось увеличение уровня пролактина в 2 раза [7]. В другом подобном исследовании применение амитриптилина в дозе 150 мг/сут в течение месяца у пациентов с депрессивным расстройством привело к увеличению уровня пролактина у всех участников на 50%, хотя в целом значения уровня гормона оставались в пределах референсного интервала [8]. Аналогичные результаты были получены у здоровых участников и больных с депрессивным расстройством после краткосрочного и долгосрочного приема кломипрамина. В одном из экспериментальных исследований, первая группа пациентов получала кломипрамин, вторая – плацебо. После терапии кломипрамином в средних суточных дозах уровень пролактина оставался в пределах нормы в обеих группах, однако после внутривенного введения L-триптофана – предшественника серотонина и соответственно модулятора секреции пролактина, уровень пролактина увеличился у пациентов, получающих кломипрамин по сравнению со здоровыми участниками, получающими плацебо [9]. По данным другого исследования, при приеме кломипрамина в 10% случаев наблюдается наиболее патогномичный симптом гиперпролактинемии – галакторея и увеличение молочных желез [10].

Антидепрессанты способствуют увеличению массы тела, тем самым, влияют на метаболизм глюкозы и приводят к развитию инсулинорезистентности [11, 12]. Для ТЦА увеличение массы тела, по всей очевидности, связано с высоким аффинитетом данной группы препаратов к гистаминовым H-1 рецепторам, что способствует значительному усилению аппетита в период их приема [13].

По результатам американского исследования «Whitehall», среди 640 участников, заболевших сахарным диабетом II типа в течение 18-летнего периода наблюдения, около 7% получали антидепрессанты из разных групп, при этом выявлена взаимосвязь между началом антидепрессивной терапии и развитием сахарного диабета [14]. Доказано, что препараты из группы ТЦА приводят к повышению уровня глюкозы выше нормы даже у соматически здоровых людей [15, 16].

В одном из зарубежных исследований, приём кломипрамина в средних терапевтических дозах приводил к повышению уровня глюкозы в пределах референсного интервала у 50% пациентов, у остальных 50% пациентов уровень глюкозы превышал верхнюю границу нормы [16].

В другом аналогичном исследовании не выявлена связь между применением ТЦА и изменением уровня глюкозы. Тем не менее, установлена значимая положительная корреляция между использованием антидепрессантов данной группы и увеличением уровня триглицеридов, объема талии и артериального давления, что говорит о высоком риске развития метаболического синдрома [17].

Долгосрочный прием ТЦА в течение 24-х месяцев в дозах от средних терапевтических до высоких коррелировал с повышенным риском увеличения массы тела и развития сахарного диабета, а краткосрочная терапия или применение меньших дозировок препаратов не приводили к подобным эффектам [18].

Интересные результаты получены в собственном сравнительном исследовании, посвященном нейроэндокринным и метаболическим изменениям, развивающимся в процессе терапии панического расстройства кломипрамином и пароксетином [19, 20]. В группе из 22 пациенток с паническим расстройством, получающих кломипрамин в дозе от 75 до 150 мг/сут лёгкое усиление аппетита, сопоставимое с субъективным ощущением чувства хорошего аппетита, при этом с незначительным увеличением количества потребляемой пищи и прежней частотой ее потребления отмечалось спустя 6 недель от начала терапии у 31,8% пациенток. Умеренное усиление аппетита, которое сопровождалось заметным увеличением количества потребляемой пищи и частоты её приёма наблюдалось у 13,6% пациенток. При этом увеличение массы тела через 6 недель терапии не более чем на 1 кг отмечалось у 22,7% пациенток, от 1 до 2 кг – у 4,5% пациенток, более 2 кг – у 13,6%. Средний фоновый уровень пролактина составлял $785,5 \pm 312,1$ мМЕ/л и значимо не изменился в процессе терапии - $821,9 \pm 391,3$ мМЕ/л, однако у 36,3% пациенток – уровень пролактина превышал норму до терапии ($1102,5 \pm 224,7$ мМЕ/л) и повышался в процессе терапии ($1492,2 \pm 325,0$ мМЕ/л), еще у 13,6% пациенток с фоновым нормальным значением пролактина развилась ГП к 6-й неделе терапии. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что фоновая ГП у пациенток с ПР является предиктором дальнейшего увеличения уровня пролактина в процессе терапии серотонинергическими антидепрессантами (ТЦА и СИОЗС). Известно, что рецепторы серотонина различных подтипов (5-НТ1А, 5-НТ2, 5-НТ2А, 5-НТ2С и 5-НТ3) участвуют в базальной и вызванной стрессом секреции пролактина, при этом введение серотонина, его агонистов либо серотонинергических препаратов приводит к дозозависимому увеличению уровня пролактина, а избыток серотонина может приводить к развитию гиперпролактинемии [21].

Наиболее ранние исследования влияния антидепрессантов на сексуальную функцию в основном были посвящены изучению ТЦА [22, 23], сре-

ди которых, кломипрамин, амитриптилин и имипрамин, как установлено, наиболее часто приводят к развитию сексуальных дисфункций (снижение либидо и лубрикации, задержке эякуляции и отсутствию оргазма) [24]. В ряде исследований обнаружено, что у пациентов, получающих кломипрамин, сексуальные дисфункции (в частности, аноргазмия) выявлены с частотой от 41 % до 96 % [25]. Кроме того, в ряде случаев прием кломипрамина приводил к спонтанному оргазму и болезненной эякуляции [26]. При этом кломипрамин успешно используется в лечении больных с преждевременной эякуляцией [27, 28].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

В ряде зарубежных исследований предпринята оценка влияния СИОЗС на уровень пролактина и формирование клинических симптомов, входящих в структуру синдрома гиперпролактинемии. Так, в одном из них, проведен ретроспективный анализ с целью оценки частоты развития галактореи (патогномоничного клинического проявления ГП) у пациенток, принимающих различные антидепрессанты из группы СИОЗС. Авторами выявлено всего 15 случаев развития лекарственной галактореи, связанных с приемом антидепрессантов, за 10-летний катамнестический период [29]. Уровень пролактина превышал верхнюю границу нормы у пяти пациенток, в то время как у остальных, несмотря на повышение, оставался в пределах референсного интервала. При этом у всех пациенток галакторея нивелировалась при снижении дозы препарата или его полной отмене. По мнению этих же авторов, риск развития галактореи у пациенток, получающих препараты из группы СИОЗС в 8 раз выше, чем во время приема СИОЗСН.

В экспериментальных исследованиях при проведении лекарственной пробы с циталопрамом проводилась оценка изменения уровня пролактина. Во время внутривенного введения циталопрама (в РФ зарегистрирована только пероральная форма препарата) в дозе 20 мг в течение 30 минут 8 здоровым участникам, отмечалось повышение уровня пролактина на 185,0-373,8 мЕд/л через 80 минут после начала инфузии [30]. Другие авторы так же сообщают об аналогичном эффекте и увеличении уровня пролактина на 163,8-310,8 мЕд/л у пациентов при проведении пробы с внутривенным введением циталопрама в дозе 20 мг [31]. В работе Mondelli V. et al. (2006) также выявлено повышение уровня пролактина у 12 пациенток, 6 из которых психически здоровы, а 6 страдают нервной анорексией, при проведении лекарственной пробы с внутривенным вливанием циталопрама 20 мг в течение 120 минут [32]. В одном из аналогичных исследований 19 участников принимали циталопрам перорально в суточной дозе 40 мг в течение 4-х недель, при этом уровень пролактина значимо ($p=0,007$) повышался в 2 раза у всех пациентов [33].

В ряде научных публикаций, посвященных метаболическим побочным эффектам антидепрессантов показано, что СИОЗС ухудшают гликемический профиль у пациентов с сахарным диабетом [34,35]. В исследовании, включающем 461 пациента, принимающих различные СИОЗС, проводи-

лась оценка риска развития сахарного диабета II типа и динамики критериев метаболического синдрома. У 28% пациентов в процессе долгосрочной терапии диагностирован сахарный диабет II типа, а частота его развития составила 3,8% у пациентов, получавших пароксетин, 2,1% – циталопрам, 2,3% – другие СИОЗС. Кроме этого, применение СИОЗС было значимо связано с развитием ожирения и гиперхолестеринемии ($p=0,05$).

По данным Andersohn F. et al. (2009) в группе пациентов с диагностированным депрессивным расстройством и получающих средние и высокие дозы СИОЗС более года, по сравнению с участниками, не получавшими антидепрессанты в течение двух последних лет до установления диагноза сахарного диабета, выявлена прямая корреляционная связь между приемом препарата и высокой вероятностью развития диабета [37].

Приведенный анализ данных 2391 пациента с депрессией различной степени тяжести, принимавших антидепрессанты [38], показал, что у 1037 пациентов развился сахарный диабет 2 типа. Установлено, что к развитию данного заболевания приводила как монотерпия ТЦА, так и монотерапия СИОЗС, однако одновременное применение препаратов обеих групп увеличивало риск возникновения диабета по сравнению с монотерапией.

Стоит отметить, что в некоторых исследованиях применение СИОЗС не приводило к увеличению риска развития сахарного диабета, а уровень глюкозы даже при их длительном применении не выходил за пределы референсных значений [39, 40].

В уже упомянутом ранее, проведенном нами исследовании нейроэндокринных и метаболических нарушений, развивающихся в процессе терапии антидепрессантами, установлено, что у 23 женщин с диагностированным паническим расстройством прием пароксетина в дозе от 30 до 60 мг/сут (средняя суточная доза – $41,3 \pm 6,2$ мг) через 6 недель легкое усиление аппетита отмечали 26% пациенток, умеренное – 4,35%. При этом масса тела за указанный период исследования повысилась не более чем на 1 кг у 13,0 % пациенток, от 1 до 2 кг – у 8,7% пациенток, а уровень глюкозы оставался в пределах нормы. Уровень пролактина до начала терапии составлял $821,4 \pm 469,3$ мМЕ/л и не претерпевал значимых изменений в процессе 6-недельного применения пароксетина – $808,0 \pm 624,2$ мМЕ/л. Однако гиперпролактинемия через 6 недель терапии отмечалась у 39,1% пациенток, из них у 30,4% уровень пролактина выходил за верхнюю границу нормы до начала приема пароксетина ($1127,0 \pm 448,0$ мМЕ/л) и еще более повысился в процессе терапии ($1521,0 \pm 545,8$ мМЕ/л) [19, 20].

Все препараты из группы СИОЗС в большей (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин) или меньшей (циталопрам, эсциталопрам) степени могут вызывать задержку эякуляции, снижение либидо, эректильную дисфункцию, задержку оргазма либо аноргазмию. Первые сообщения о сексуальных дисфункциях, индуцированных приемом СИОЗС связаны, в основном, с флуоксетином [41, 42]. В одном из зарубежных исследований идентифицирована следующая частота встречаемости сексуальных дис-

функций, индуцированных различными СИОЗС: циталопрам – 72,7 % (48 из 66 пациентов), пароксетин – 70,7 % (147 из 208 пациентов), сертралин – 62,9 % (100 из 159 пациентов), флувоксамин – 62,3 % (48 из 77 пациентов), флуоксетин – 57,7 % (161 из 279 пациенты) [43]. Напротив, в ряде работ выявлены более низкие показатели встречаемости сексуальных дисфункций при применении СИОЗС – от 30 до 60% [44] и от 36% до 43% для разных препаратов из изучаемой группы антидепрессантов [45]. В одном из ретроспективных исследований, проведенном в 2005 году и включающим 47 пациентов, выявлена очевидная редукция сексуальных дисфункций как после снижения дозы СИОЗС, так и после перехода с некоторых СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, циталопрам, сертралин) на эсциталопрам, который, по всей видимости, по сравнению с другими СИОЗС реже вызывает данные нежелательные явления [46]. В проведенном двойном слепом исследовании установлено, что более высокий процент половых дисфункций отмечался у пациентов мужского пола, получавших сертралин по сравнению с группой пациентов, получавшей ТЦА [47]. Среди СИОЗС исследование сертралина и пароксетина показало разницу в побочных эффектах сексуальной сферы у мужчин и женщин: среди мужчин отмечалось выраженное ухудшение полового функционирования, в то время как у женщин наблюдалось улучшение из-за усиления либидо и сексуального возбуждения. О единичных случаях повышенного полового влечения и развития спонтанных оргазмов во время физических упражнений сообщалось при применении флуоксетина. [48]. Среди СИОЗС, наиболее частым побочным эффектом сексуальной сферы является задержка эякуляции, которая наиболее часто встречается при приеме пароксетина, несколько реже – сертралина [49].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и специфические норадренергические и серотонинергические препараты (миртазапин).

Исследования, проводимые с целью оценки влияния СИОЗСН на уровень пролактина, также выявили риски развития лекарственной ГП. Так, даже однократный прием венлафаксина в дозе 75 мг/сут приводил к увеличению уровня пролактина у 4-х из 6-ти пациентов при одностороннем слепом плацебо контролируемом исследовании. При приеме меньших доз – 12,5 либо 25 мг/сут уровень пролактина повысился лишь у одного пациента, тогда как при приеме венлафаксина в дозе 50 мг/сут повышение пролактина отмечалось у двух пациентов. В данном исследовании отмечено, что пациентки, которым проводилась терапия венлафаксином, часто предъявляли жалобы на выделения из молочных желез, их болезненность и повышенную чувствительность [50].

Интересные результаты получены в исследованиях изменения уровня пролактина в процессе терапии депрессивного расстройства миртазапином. В нескольких исследованиях не было отмечено увеличения секреции пролактина под воздействием миртазапина, а статистический анализ не

выявил каких-либо различий между группами пациентов, получающих миртазапин и плацебо [51-53]. В одном из исследований участники случайным образом получали в разные дни ингибитор обратного захвата норадреналина – ребоксетин в дозе 4 мг или ребоксетин в той же дозе в комбинации с миртазапином в дозе 15 мг. Монотерапия ребоксетином приводила к увеличению уровня пролактина, а сочетанная терапия ребоксетином и миртазапином способствовала статистически значимому ($p=0,05$) снижению его уровня, что позволило авторам выдвинуть гипотезу об ингибирующем влиянии миртазапина на секрецию пролактина путём воздействия на $\alpha 2$ -адренорецепторы [51-54].

В одном из исследований, посвященных изучению метаболических побочных эффектов антидепрессантов, проводилось сравнение пациентов, получавших монотерапию различными антидепрессантами, либо транквилизаторами из группы бензодиазепинов. После начала приема антидепрессантов более чем у 6 % пациентов диагностирован сахарный диабет II типа, при этом риск развития заболевания у пациентов, принимавших антидепрессанты, был более чем на 50% выше по сравнению с пациентами, получавшими бензодиазепины, а наиболее значимая положительная корреляция отмечалась при приеме СИОЗСН и ТЦА [55]. В зарубежном научном обзоре, основанном на изучении историй болезни пациентов, получавших антидепрессанты различных групп, в том числе миртазапин, описано повышение уровня глюкозы у всех пациентов, при этом в половине случаев уровень глюкозы превышал нормальные значения [56]. Прием миртазапина связан со значительным увеличением массы тела уже на начальных этапах терапии [57].

По данным проведенных исследований, венлафаксин вызывал задержку оргазма и эякуляции у 12-30% пациентов, что менее часто по сравнению с препаратами из группы СИОЗС, но более часто по сравнению с миртазапином или бупропионом [24, 58]. Однако, другие авторы, сообщают о высокой распространенности данных нежелательных эффектов венлафаксина – от 67,3% до 80% [43, 59]. Между тем, имеются сообщения об увеличении либидо и спонтанной эрекции при приеме венлафаксина [60].

В исследовании, проведенном Zahariou A. et al. (2007), дулоксетин вызывал задержку эякуляции в сравнении с плацебо, а статистически значимой разницы ($p<0,05$) в эректильной функции пациентов, получающих плацебо и дулоксетин, не выявлено [61]. Сравнительное исследование [62] дулоксетина и эсциталопрама выявило следующую частоту развития сексуальных дисфункций после 8 недель терапии: 33% для пациентов, получающих дулоксетин и 48,7% для пациентов, получающих эсциталопрам. Установлены более низкие показатели сексуальных дисфункций, связанных с приемом дулоксетина по сравнению с пароксетином. Например, в одном из исследований, они развивались в 46,4% случаев в терапевтической группе дулоксетина и в 61,4% случаев в терапевтической группе пароксетина [63].

Большинство исследований указывают на низкую распространенность сексуальных дисфункций при применении миртазапина по сравнению с

антидепрессантами других групп [64, 65]. Нежелательные эффекты в сексуальной сфере при применении мirtазапина развиваются реже по сравнению с флуоксетином [66] и пароксетином [67]. В одном из исследований, проведенном Montejo et al. (2001) 12 из 49 пациентов (24,4%) отмечали сексуальные дисфункции во время терапии мirtазапином [43]. По мнению некоторых авторов, переход от препаратов СИОЗС к мirtазапину может способствовать улучшению сексуальной функции [68]. Вместе с тем, полученные данные должны интерпретироваться с осторожностью, учитывая малый объем выборки (19 пациентов).

Агонисты мелатонинергических (MT1 и MT2) и частично серотонинергических (5-HT2C) рецепторов (агомелатин)

Единственный представитель данной группы антидепрессантов – агомелатин, в отличие от антидепрессантов других групп, не оказывает влияния на целый ряд рецепторов и, как следствие, не вызывает холинолитических, гистаминовых, серотониновых и норадренергических побочных эффектов [69]. Таким образом, данный препарат имеет относительно благоприятный профиль переносимости, в том числе и нейроэндокринный. Агомелатин не имеет синдрома отмены, редко вызывает сексуальные дисфункции и, как правило, не влияет на секрецию пролактина и массу тела пациентов [70].

В одном из экспериментальных исследований, авторы пытались определить, оказывает ли мелатонин влияние на циркадианные ритмические изменения нейронной активности тубероинфундибулярного дофаминергического пути (ТИДП) и секрецию пролактина. Мелатонин, внутривentricularно вводимый овариэктомированным и получавшим эстроген крысам, в 10:00 часов утра в дозе 0,01–1 мг/кг, а затем через 15 и 60 мин, способствовал стимуляции нейронной активности ТИДП и соответственно снижению уровня пролактина. Мелатонин, вводимый во второй половине дня (в 15:00 часов), оказался еще более эффективным в стимулировании активности нейронов ТИДП и ингибировании уровня пролактина, чем тот, который назначался утром. Кроме того, у крыс, которым ежедневно вводили мелатонин 1 мг/кг внутривentricularно в 18:00 в течение 10 дней, обнаружили, что инъекция увеличивала базальную активность нейронов ТИДП в 11:00 часов и приводила к снижению выброса пролактина после 12 часов. Авторы исследования пришли к выводу, что мелатонин и его агонисты могут оказывать ингибирующее действие на секрецию пролактина, стимулируя нейроны ТИДП, и способны влиять на циркадные ритмы, как активности нейронов ТИДП, так и суточной секреции пролактина [71].

В одном из представленных в литературе клинических случаев у 27-летней пациентки с депрессивным расстройством через 18 дней от начала приема эсциталопрама в суточной дозе 10 мг развилось безболезненное набухание молочных желез и галакторея. Выдвинуто предположение о том, что данный симптом является следствием приема СИОЗС, после чего в течение двух недель доза эсциталопрама была постепенно снижена с последующей

полной отменой, а вместо него назначен агомелатин 25 мг/сут. Нагрубание молочных желез и галакторея редуцировались уже через 7 дней после прекращения приема эсциталопрама, ни один из симптомов не возник вновь в течение 9 месяцев поддерживающей терапии агомелатином 25 мг [72].

Лишь в одном клиническом случае зарегистрирована гиперпролактинемия во время приема агомелатина [73]. У 19-летнего мужчины, который принимал 25 мг агомелатина в сутки с целью терапии депрессивного расстройства, спустя 2 месяца развилось набухание и болезненность молочных желез. Лабораторное исследование показало умеренное повышение сывороточного пролактина до 443 мМЕ/л (при референтном интервале 86-324 мМЕ/л). Уровень тестостерона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола и человеческого хорионического гонадотропина не выходили за пределы нормы. Однако данный клинический случай, по нашему мнению, не позволяет провести связь между приемом агомелатина и развившейся гиперпролактинемией, так как пациент отметил гинекомастию лишь через 2 месяца после начала приема агомелатина, а частичную редукцию симптомов лишь через 2 месяца после полной отмены препарата. Между тем, полное разрешение симптомов и нормализация уровня пролактина (263 мМЕ/л) произошла лишь через 4 месяца. По всей видимости, повышение уровня пролактина в данном случае может быть связано собственно с развитием депрессивного расстройства, а фоновая гиперпролактинемия у пациентов с данной психопатологией регистрировалась и в более ранних исследованиях [74]. В других исследованиях сообщалось, что лекарственная гиперпролактинемия при применении агомелатина, а также ее клинические проявления, такие как гинекомастия и галакторея, не регистрировались [75, 76].

Результаты ряда плацебо-контролируемых исследований влияния агомелатина на массу тела у пациентов с депрессивным расстройством доказывают, что изменение массы тела у пациентов, получающих агомелатин, как кратковременно, так и длительно, сопоставимы с изменениями в группе пациентов, получающих плацебо [69]. В российских исследованиях также подтвержден нейтральный профиль агомелатина в отношении массы тела пациентов. При оценке эффективности и переносимости агомелатина у 26 пациентов с эндогенными депрессиями непсихотического уровня, принимающих препарат в суточной дозе 25-50 мг в течение 14 недель, у 12 пациентов масса тела снизилась либо повысилась не более чем на 0,5 кг, у 13 пациентов отмечалось повышение массы тела на 1-2 кг, из них у 4 пациентов масса тела превышала норму до начала исследования. Лишь у одной пациентки с изначально имеющимся ожирением масса тела повысилась за период терапии на 4 кг, что, вероятно, связано с имеющим место нарушением жирового обмена [77]. В еще одном российском исследовании пациенты с легким и умеренным рекуррентным депрессивным эпизодом получали агомелатин 25-50 мг/сут в течение 6 недель, а целью исследования являлась оценка терапевтической эффективности и переносимости препарата.

В процессе исследования статистически значимых изменений массы тела не выявлено [78].

Метаболический синдром (МС) – это совокупность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая ожирение, гипертензию, гиперинсулинемию, непереносимость глюкозы и дислипидемию. МС ассоциируется с низкодифференцированным воспалением белой жировой ткани, которое впоследствии может привести к инсулинорезистентности, нарушению толерантности к глюкозе и сахарному диабету. Доказано, что мелатонин обладает прямыми и косвенными антиоксидантными свойствами, оказывает значительное защитное действие на функцию митохондрий, усиливает амплитуды циркадного ритма, модулирует иммунную систему и проявляет нейропротекторные действия. Мелатонин способствует ослаблению воспалительных реакций и прогрессированию воспаления, за счет чего он оказался эффективен для профилактики МС в экспериментальных исследованиях на животных. Таким образом, препараты мелатонина с пролонгированным действием (рамельтеон, агомелатин, тасимелтеон, пиромелатин) могут быть терапевтически эффективны у пациентов с МС, что, однако, требует проведения клинических испытаний [79].

По данным научной литературы, частота развития сексуальных дисфункций при применении агомелатина оценивается как очень низкая [80]. В одном из плацебо контролируемых исследований, показано, что прием агомелатина связан с меньшей тенденцией развития сексуальных дисфункций у пациентов с депрессивным расстройством по сравнению с венлафаксином, хотя это различие не достигало уровня статистической значимости [81]. В другом зарубежном исследовании, в группе пациентов, которые получали агомелатин отмечалась меньшая частота развития сексуальных дисфункций по сравнению с группой пациентов, принимавших пароксетин [82].

В исследовании Sapetti A. (2012), проводилась оценка влияния агомелатина на сексуальное функционирование, с этой целью пациенты с тяжелым депрессивным эпизодом (n=25), получавшие агомелатин (25-50 мг/сут), наблюдались в течение 12 недель. Сексуальное функционирование пациентов оценивалась с помощью Аризонской шкалы сексуальных переживаний, Международного индекса эректильной функции и Визуальной аналоговой шкалы желания, возбуждения, времени и интенсивности оргазма и вагинальной lubricации. Показатели по Аризонской шкале сексуальных переживаний улучшились уже через 3 недели терапии, но главным образом за счет улучшения у женщин, а не у мужчин. Визуальная аналоговая шкала показала улучшение на всех стадиях сексуального функционирования у женщин, в то время как, изменения у мужчин оказались минимальны. Результаты исследования позволили автору сделать заключение об отсутствии неблагоприятного воздействия агомелатина на сексуальное функционирование пациентов [83].

Заключение

Представленный обзор научной литературы показывает, что применение большинства современных антидепрессантов в той или иной степени приводит к развитию нежелательных нейроэндокринных изменений. Механизм действия антидепрессантов различных групп связан с воздействием на целый ряд нейротрансмиттерных систем и рецепторов мозга, что зачастую приводит к увеличению секреции пролактина, усилению аппетита и увеличению массы тела пациентов, увеличению уровня глюкозы и холестерина, развитию сексуальных дисфункций. Лекарственная гиперпролактинемия и её клинические проявления, как видно из обзора литературы и результатов собственных исследований, с редкой частотой может развиваться при применении препаратов из групп ТЦА, СИОЗС и СИОЗСН, а одними из немногих антидепрессантов, практически не влияющих на уровень пролактина, являются мirtазапин и агомелатин. Более частым, по сравнению с ГП, нейроэндокринным побочным эффектом антидепрессантов является увеличение массы тела, характерное для препаратов всех рассмотренных групп (ТЦА, СИОЗС, СИОЗСН, мirtазапин), которое может способствовать последующему развитию метаболического синдрома и сахарного диабета II типа. На сегодняшний день единственным антидепрессантом, который нейтрален в отношении изменения массы тела, является агомелатин. Наряду с метаболическими нарушениями важной проблемой является развитие сексуальных дисфункций, которые также отмечаются, в основном, при использовании препаратов ТЦА, СИОЗС и СИОЗСН, в меньшей мере встречаются при применении эсциталопрама и мirtазапина и отсутствуют при терапии агомелатином. Следует подчеркнуть, что перечисленные побочные эффекты становятся наиболее частой причиной низкой приверженности пациентов к терапии и, в конечном счёте, приводят к самостоятельному отказу от нее.

Очевидно, что необходимость длительной поддерживающей антидепрессивной терапии при лечении не только депрессивных расстройств, но и большинства психических заболеваний, требует обязательной предварительной оценки нейроэндокринного профиля выбранного препарата, в том числе, с учётом общего соматического и эндокринного профиля конкретного пациента. В процессе как краткосрочной, так и длительной антидепрессивной терапии с целью предупреждения нейроэндокринных нежелательных эффектов и уменьшения вероятности снижения комплаентности пациентов, в клинической практике целесообразно тщательно контролировать изменения аппетита, массу тела, уровень глюкозы и пролактина в крови, в особенности при назначении препаратов ТЦА, ряда СИОЗС (пароксетин, флувоксамин, циталопрам и эсциталопрам), СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин). По всей видимости, наиболее благоприятный нейроэндокринный профиль по сравнению с перечисленными препаратами имеет агомелатин, что, возможно, объясняется его особым рецепторным механизмом действия, отличающимся от большинства других антидепрес-

сантов. В то же время, выбор антидепрессанта не может определяться лишь вероятностью развития перечисленных побочных эффектов, а в первую очередь заключается в оценке клинической картины заболевания и широты терапевтического действия препарата. Устранение развивающихся нейроэндокринных нарушений в процессе терапии может заключаться не только в переходе на препарат с более благоприятной переносимостью, но и в своевременной диагностике клинических симптомов метаболических и нейроэндокринных нарушений (усиление аппетита, увеличением объема талии, нагрубание молочных желез, галакторея, нарушения менструального цикла), их антропометрическом и лабораторном контроле, последующей коррекции дозы выбранного антидепрессанта, либо сочетанном его применении с другими препаратами, обладающими высокой нейроэндокринной безопасностью.

Литература

1. Kessler R.C., Bromet E.J. The epidemiology of depression across cultures // *Ann. Rev. Public Health*. 2013. Vol.34. P.119-138.
2. Mathews M., Gommoll C., Chen D. et al. Efficacy and safety of vilazodone 20 and 40 mg in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2015. Vol.30. P.67-74.
3. Montgomery S.A., Nielsen R.Z., Poulsen L.H. et al. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine // *Hum. Psychopharmacol*. 2014. Vol.29. P.470-482.
4. Florea I., Danchenko N., Brignone M. et al. The effect of vortioxetine on health-related quality of life in patients with major depressive disorder // *Clin. Ther*. 2015. Vol.37. P.2309-2232.
5. Elizabeth P., Tracy D.K. The drugs don't work? antidepressants and the current and future pharmacological management of depression // *Ther. Adv. Psychopharmacol*. 2012. Vol.2. P.179-188.
6. Быков Ю. В., Беккер Р. А., Резников М. К. Резистентные депрессии. Практическое руководство. Киев: Медкнига. 2013. 400 с.
7. Meltzer H.Y., Fang V.S., Tricou B.J. et. al. Effect of antidepressants on neuroendocrine axis in humans // *Adv. Biochem. Psychopharmacol*. 1982. Vol. 32. P. 303-316.
8. Fava G.A., Lisansky J., Buckman M.T. et. al. Prolactin, cortisol, and antidepressant treatment // *Am J. Psychiatry*. 1988. Vol. 145. N.3. P. 358-360.
9. Anderson I.M., Cowen P.J. Clomipramine enhances prolactin and growth hormone responses to L-tryptophan // *Psychopharmacology (Berl)*. 1986. Vol. 89. N. 1. P. 131-133.
10. Electronic Medicines Compendium. Anafranil capsules: summary of product characteristics [online] // Available from URL: <http://medicines.org.uk/emc> [Accessed 2010, May 6].

11. Hennings J.M., Schaaf L., Fulda S. Glucose metabolism and antidepressant medication // *Curr. Pharm. Des.* 2012. Vol. 18. P. 5900–5919.
12. 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.
13. Андрусенко М.П. Антидепрессанты: соотношение особенностей нейрохимического действия и клинических эффектов при лечении депрессий // *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2005. №5. С. 273-279.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Pyykkönen A.J., Räikkönen K., Tuomi T. et. al. 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.
18. Andersohn F., Schade R., Suissa S. et. al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus // *Am J. Psychiatry.* 2009. Vol. 166. P. 591–598.
19. Павлова Т.А., Горобец Л.Н., Доровских И.В. и соавт. Изменение уровня пролактина в крови у пациентов с паническим расстройством при монотерапии пароксетином, кломипрамином и сочетанной терапии пароксетином с перидиазином // *Современная терапия психических расстройств.* 2019. №2. С. 9-16.
20. Павлова Т.А., Горобец Л.Н., Доровских И.В. и соавт. Метаболические показатели у пациентов с паническим расстройством при монотерапии пароксетином, кломипрамином и сочетанной терапии пароксетином с перидиазином // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2019. Т.29. №3. С. 11-18.
21. Лычкова А.Э., Пузиков А.М. Пролактин и серотонин // *Вестник РАМН.* 2014. №1–2. С. 38-45.
22. Harrison W.M., Rabkin J.G., Ehrhardt A.A et al. Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1986. Vol.6. P. 144-149.
23. Karp J.F., Frank E., Ritenour A. et al. Imipramine and sexual dysfunction during the long term treatment of recurrent depression // *Neuropsychopharmacology.* 1994. Vol.11. P.21-27.
24. Boyarsky B.K., Hirschfeld R.M. The management of medication-induced sexual dysfunction // *Essent. Psychopharmacol.* 2000. Vol.3. P. 39-58.

25. Monteiro W.O., Noshirvani H.F., Marks I.M. et al. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder: a controlled trial // *Br. J. Psychiatry*. 1987. Vol.151. P.107-112.
26. Rosen R.C., Lane R.M., Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review // *J. Clin. Psychopharmacol*. 1999. Vol.19. P.67-85.
27. Strassberg D.S., De Gouveia Brazao C.A., Rowland D.L. et al. Clomipramine in the treatment of rapid (premature) ejaculation // *J. Sex Marital Ther*. 1999. Vol.25. P.89-101.
28. Rowland D.L., Tai W.L., Brummett K. et al. Predicting responsiveness to the treatment of rapid ejaculation with 25 mg clomipramine as needed // *Int. J. Impot. Res*. 2004. Vol.16. P.354-357.
29. Egberts A.C., Meyboom R.H., De Koning F.H. et. al. Nonpuerperal lactation associated with antidepressant drug use // *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1997. Vol. 44. N. 3. P. 277-281.
30. Seifritz E., Baumann P., Muller M.J. et. al. Neuroendocrine effects of a 20-mg citalopram infusion in healthy males: a placebo-controlled evaluation of citalopram as 5-HT function probe // *Neuropsychopharmacology*. 1996. Vol. 14. N. 4. P. 253-263.
31. Kapitzky T., Scindl M., Shindler S.D. et. al. The citalopram challenge test in patients with major depression and in healthy controls // *Psychiatry Res*. 1999. Vol. 88. N. 2. P. 75-88.
32. Mondelli V., Gianotti L., Picu A. et. al. Neuroendocrine effects of citalopram infusion in anorexia nervosa // *Psychoneuroendocrinology*. 2006. Vol. 31. N.10. P. 1139-1148.
33. Moeller O., Hetzel G., Rothermundt M. et. al. Oral citalopram and reboxetine challenge tests before and after selective antidepressant treatment // *J. Psychiatr. Res*. 2003. Vol. 37. N. 3. P. 261-262.
34. Isotani H., Kameoka K. Hypoglycemia associated with maprotiline in a patient with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. P. 862-863.
35. Sansone R.A., Sansone L.A. Driving on antidepressants: cruising for a crash? // *Psychiatry* (Edgmont). 2009. Vol. 6. P. 13-16.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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. N.2. P. 251-260.

40. Sambamoorthi U., Ma Y., Findley P.A., Ruš G. Antidepressant use, depression, and new-onset diabetes among elderly Medicare beneficiaries // *J Diabetes*. 2013. Vol. 5. N.3. P. 327-335.
41. Herman J.B., Brotman A.W., Pollack M.H. et al. Fluoxetine-induced sexual dysfunction // *J. Clin. Psychiatry*. 1990. Vol.51. P. 25-27.
42. Patterson W.M. Fluoxetine-induced sexual dysfunction // *J. Clin. Psychiatry*. 1993. Vol.54. P. 71.
43. Montejo A.L., Llorca G., Izquierdo J.A. et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients // *J. Clin. Psychiatry*. 2001. Vol.62. P.10-21.
44. Gregorian R.S., Golden K.A., Bahce A. et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction // *Ann. Pharmacother*. 2002. Vol.36. P.1557-1589.
45. Clayton A.H., Pradko J.F., Croft H.A. et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants // *J. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol.63. P.357-366.
46. Ashton A.K., Mahmood A., Iqbal F. Improvements in SSRI/SNRI-induced sexual dysfunction by switching to escitalopram // *J. Sex Marital Ther*. 2005. Vol.31. P.257-262.
47. Reimherr F.W., Chuinard G., Cohn C.K. et al. Antidepressant efficacy of sertraline: a doubleblind, placebo- and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression // *J. Clin. Psychiatry*. 1990. Vol.51. P.18-27.
48. Benazzi F. Involuntary sperm emission with fluoxetine // *Can. J. Psychiatry*. 1995. Vol.40. P.431.
49. La Torre A. Il trattamento psicofarmacologico dell'eiaculazione precoce: analisi della letteratura // *Rivista di Sessuologia*. 1999. Vol.23. P.379-401.
50. Daffner-Bugia C., Laakmann G., Voberholzer U. et al. The neuroendocrine effects of venlafaxine in healthy subject // *Hum. Psychopharmacol*. 1996. Vol. 11. P. 1-9.
51. Laakman G., Schule C., Baghai T. et. al. Effects of mirtazapine on growth hormone, prolactin, and cortisol secretion in healthy male subjects // *Psychoneuroendocrinology*. 1999. Vol. 24. P. 769-784.
52. Laakman G., Schule C., Baghai T. et. al. Mirtazapine: an inhibitor of cortisol secretion that does not influence growth hormone and prolactin secretion // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2000. Vol. 20. P. 101-103.
53. Schule C., Baghai T., Goy J. et. al. The influence of mirtazapine on anterior pituitary hormone secretion in healthy male subjects // *Psychopharmacology (Berl)*. 2002. Vol. 163. P. 95-101.
54. Schule C., Baghai T., Laakman G. Mirtazapine decreases stimulatory effects of reboxetine on cortisol, adrenocorticotropin and prolactin in healthy male subject // *Neuroendocrinology*. 2004. Vol. 79. P. 54-62.
55. Khoza S., Barner J.C., Bohman T.M. et al. Use of antidepressant agents and the risk of type 2 diabetes // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2012. Vol. 68. P. 1295-1302.
56. 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.

57. Serretti A, Mandelli L: Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis // *J. Clin. Psychiatry*. 2010. Vol.71. P.1259–1272.
58. Kennedy S.H., Eisfeld B.S., Dickens S.E. et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine // *J. Clin. Psychiatry*. 2000. Vol.61. P. 276-281.
59. Serretti A., Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2009. Vol.29. P.259-266.
60. Altindag A. A case series of increased libido and spontaneous orgasm associated with venlafaxine treatment // *Progress. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008. Vol.32. P.895-896.
61. Zahariou A., Papaioannou P., Karagiannis G. The efficacy of duloxetine in the treatment of premature ejaculation // *Int. Urol. Nephrol*. 2007. Vol.39. P.115-118.
62. Clayton A., Kornstein S., Prakash A. et al. Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder // *J. Sex. Med*. 2007. Vol.4. P.917-929.
63. Nelson J.C., Pritchett Y.L., Martynorv O. et al. The safety and tolerability of duloxetine compared with paroxetine and placebo: a pooled analysis of 4 clinical trials *Prim. Care Companion // J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol.8. P.212-219.
64. Saiz-Ruiz J., Montes J.M., Ibanez A. et al. Assessment of sexual functioning in depressed patients treated with mirtazapine: a naturalistic 6-month study // *Hum. Psychopharmacol*. 2005. Vol.20. P.435-440.
65. Behnke K., Sogaard J., Martin S. et al. Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2003. Vol.23. P.358-364.
66. Versiani M., Moreno R., Ramakers-van Moorsel C.J. A. et al. Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients // *CNS Drugs*. 2005. Vol.19. P.137-146.
67. Wade A., Crawford G.M., Angus M. et al. A randomised, double-blind, 24-week study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and paroxetine in depressed patients in primary care // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2003. Vol.18. P.133-141.
68. Gelenberg A.J., McGahuey C., Laukes C. et al. Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction // *J. Clin. Psychiatry*. 2000. Vol.61. P.356-369.
69. Хронологическая теория аффективных расстройств / под ред. С.Н. Мосолова. Москва: АБАНПОПТ. 2014. С.254-259.
70. Sansone R.A., Sansone L.A. Agomelatine: a novel antidepressant // *Innov. Clin. Neurosci*. 2011. Vol.8. N.11. P.10-14.
71. Chu Y.S., Shieh K.R., Yuan Z.F. et al. Stimulatory and entraining effect of melatonin on tuberoinfundibular dopaminergic neuron activity and inhibition on prolactin secretion // *J. Pineal Res*. 2000. Vol.28. N.4. P.219-226.
72. Bangalore Ravi P., Guruprasad K.G., Chittaranjan A. Unilateral Galactorrhea Associated with Low-dose Escitalopram // *Indian J. Psychol. Med*. 2014. Vol.36. N.3. P.344-345.

73. Hui Ling Tan. Agomelatine-induced gynaecomastia // *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2013. Vol.47. N.12. P.1211-1212.
74. Горобец Л.Н., Ешелькина Е.Ю., Литвинов А.В. Взаимосвязь клинических показателей и уровня пролактина у больных с депрессивными расстройствами в процессе терапии антидепрессантами // *Российский психиатрический журнал*. 2009. №4. С. 92-98.
75. Carney R.M., Shelton R.C. Agomelatine for the treatment of major depressive disorder // *Expert opinion of Pharmacotherapy*. 2011. Vol.12. P.2411-2419.
76. Howland R.H. A benefit-risk assessment of agomelatine in the treatment of major depression // *Drug Safety*. 2011. Vol.34. P.709-731.
77. Абрамова Л.И., Новоженнова Т.Е., Сорокин С.А. Вальдоксан (агомелатин): современный подход к лечению умеренных и тяжелых эндогенных депрессий непсихотического уровня // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2011. № 3. С.34-39.
78. Яхно Н.Н., Вознесенская Т.Г. Эффективность и переносимость агомелатина (Вальдоксан) при терапии лёгких и умеренных депрессивных расстройств в неврологической практике (результаты российского мультицентрового исследования «Камертон») // *Неврологический журнал*. 2012. Т.17. №1. С.43-49.
79. Cardinali D.P., Hardeland R. Inflammaging, Metabolic Syndrome and Melatonin: A Call for Treatment Studies // *Neuroendocrinology*. 2017. Vol.104. P.382–397.
80. Kennedy S.H. Favorable sexual profile of agomelatine in depressed patients // *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2006. Vol.16. P.319-320.
81. Kennedy S.H., Rizvi S., Fulton K. et al. A Double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2008. Vol.28. P.329-333.
82. Montejo A.L., Prieto N., Terleira A. et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. An 8-week, placebo-controlled study using the PRSEXDQ-SALSEX scale // *J. Psychopharmacol*. 2010. Vol.24. N.1. P.111-120.
83. Sapetti A. Agomelatine: an antidepressant without deterioration of sexual response // *J. Sex Marital Ther*. 2012. Vol.38. N.2. P.190-197.

Риск развития гиперпролактинемии при применении венлафаксина у пациентов с аффективными расстройствами.

*Горобец Л.Н.*¹, Литвинов А.В.¹, Павлова Т.А.²*

¹ФГБУ МНИИП - филиал ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, г. Москва

²ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ, Московская обл., г. Подольск

The risk of hyperprolactinemia when using venlafaxine in patients with affective disorders.

L.N. Gorobets*¹, A.V. Litvinov¹, T.A. Pavlova².

¹ Moscow Institute of Psychiatry – branch of FSBI “SMRCPN named by V.P. Serbsky» Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² FSCI “1586 military clinical hospital” of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Podolsk, Russian Federation.

E.mail: gorobetsln@mail.ru

Аннотация

Целью проведенного исследования являлась оценка динамики уровня пролактина у пациентов с аффективными расстройствами в процессе терапии венлафаксином.

В исследование включены 72 пациента с депрессивным эпизодом, 24 мужчины и 48 женщин, которые в зависимости от диагностированного аффективного расстройства, были разделены на три группы: 1 группа (N=24) – биполярное аффективное расстройство; 2 группа (N=32) – рекуррентное депрессивное расстройство и 3 группа (N=16) – тревожно-депрессивное расстройство. Всем пациентам проводилась монотерапия венлафаксином в суточной дозе от 75 до 150 мг. Исследование уровня пролактина в сыворотке крови выполнялось до начала терапии, через 14 дней и через 28 дней от её начала.

Средние показатели уровня пролактина у мужчин (фон, 14-й день, 28-й день): 1 группа – 320.65±123.98 мМЕ/л, 259.68±181.45 мМЕ/л, 314.75±106.24 мМЕ/л; 2 группа – 276.42±112.24 мМЕ/л, 207.66±155.08 мМЕ/л, 260.84±118.33 мМЕ/л; 3 группа – 315.55±188.08 мМЕ/л, 183.43±80.02 мМЕ/л, 101.12±88.14 мМЕ/л. Частота встречаемости гиперпролактинемии: фон – 1 группа – 20% (740.04±135.06 мМЕ/л).

Средние показатели уровня пролактина у женщин (фон, 14-й день, 28-й день): 1 группа – 420.41±278.43 мМЕ/л, 391.19±206.33 мМЕ/л, 434.66±278.54; 2 группа – 388.36±219.11 мМЕ/л, 387.45±198.61 мМЕ/л, 355.18±198.76 мМЕ/л;

3 группа – 357.40 ± 212.11 мМЕ/л, 434.20 ± 216.01 мМЕ/л, 363.12 ± 178.09 мМЕ/л. Частота встречаемости гиперпролактинемии: фон – 1 группа – 11.11% (760.45 ± 113.10 мМЕ/л), 2 группа – 6.25% (930.52 ± 197.14 мМЕ/л); 14-й день – 1-я группа – 22.22% (901.73 ± 112.76 мМЕ/л); 2 группа – 6.25% (979.11 ± 119.36 мМЕ/л); 28-й день – 2 группа – 6.25% (965.10 ± 201.12 мМЕ/л).

Монотерапия венлафаксином не приводила к увеличению уровня пролактина, а, в ряде случаев, снижала его высокие показатели, что расширяет возможности его применения по сравнению с антидепрессантами других групп, для которых доказан риск развития гиперпролактинемии.

Ключевые слова: аффективные расстройства; антидепрессанты; венлафаксин; нейроэндокринные побочные эффекты; гиперпролактинемия.

Annotation

The aim of the study was to assess the dynamics of prolactin levels in patients with affective disorders during venlafaxine therapy.

The study included 72 patients with a depressive episode, 24 men and 48 women, who, depending on the diagnosed affective disorder, were divided into three groups: group 1 (N=24) – bipolar affective disorder; group 2 (N=32) – recurrent depressive disorder and group 3 (N=16) – anxiety-depressive disorder. All patients were treated with venlafaxine monotherapy at a daily dose of 75 to 150 mg. The study of the level of prolactin in the blood serum was performed before the start of therapy, after 14 days and after 28 days from its start.

Average prolactin levels in men (background, day 14, day 28): group 1 – 320.65 ± 123.98 мМЕ/л, 259.68 ± 181.45 мМЕ/л, 314.75 ± 106.24 мМЕ/л; group 2 – 276.42 ± 112.24 мМЕ/л, 207.66 ± 155.08 мМЕ/л, 260.84 ± 118.33 мМЕ/л; group 3 – 315.55 ± 188.08 мМЕ/л, 183.43 ± 80.02 мМЕ/л, 101.12 ± 88.14 мМЕ/л. The frequency of hyperprolactinemia: background-group 1-20% (740.04 ± 135.06 мМЕ/л).

Average prolactin levels in women (background, day 14, day 28): group 1 – 420.41 ± 278.43 мМЕ/л, 391.19 ± 206.33 мМЕ/л, 434.66 ± 278.54 ; group 2 – 388.36 ± 219.11 мМЕ/л, 387.45 ± 198.61 мМЕ/л, 355.18 ± 198.76 мМЕ/л; group 3 – 357.40 ± 212.11 мМЕ/л; 434.20 ± 216.01 мМЕ/л; 363.12 ± 178.09 мМЕ/л. Frequency of hyperprolactinemia: background – group 1 – 11.11% (760.45 ± 113.10 мМЕ/л), group 2 – 6.25% (930.52 ± 197.14 мМЕ/л); day 14 – group 1 – 22.22% (901.73 ± 112.76 мМЕ/л); group 2-6.25% (979.11 ± 119.36 мМЕ/л); day 28 – group 2 – 6.25% (965.10 ± 201.12 мМЕ/л).

Monotherapy with venlafaxine did not lead to an increase in the level of prolactin, but, in some cases, reduced its high levels, which expands the possibilities of its use in comparison with antidepressants of other groups, for which the risk of hyperprolactinemia has been proven.

Key words: affective disorders; antidepressants; venlafaxine; neuroendocrine side effects; hyperprolactinemia.

Актуальность

В настоящее время всё большее количество научных работ в области психонейроэндокринологии посвящено изучению лекарственной гиперпролактинемии (ГП), развивающейся при применении не только антипсихотиков, но и антидепрессантов. Показано, что ГП – довольно частый побочный эффект для антидепрессантов практически всех известных групп – трициклических антидепрессантов (ТЦА), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

В ряде зарубежных исследований установлено, что прием ТЦА приводит к изменению уровня пролактина. Так, например, применение амитриптилина в дозе 200-300 мг/сут у пациентов с депрессивным расстройством в течение года приводило к двукратному увеличению уровня пролактина [1]. По результатам другого аналогичного исследования, прием амитриптилина у больных с депрессивным расстройством в дозе 150 мг/сут в течение 4-х недель не приводил к развитию ГП, однако способствовал увеличению уровня пролактина на 50% в пределах референсных значений [2]. По результатам одного экспериментального исследования, внутривенное введение L-триптофана – предшественника серотонина, приводило к повышению уровня пролактина у пациентов, принимающих кломипрамин. При этом данный эффект не наблюдался в группе пациентов, получающих плацебо [3].

В нейрофизиологических и клинических исследованиях выявлено ингибирование дофаминовой нейромедиации антидепрессантами из группы СИОЗС, что сопровождалось «дофамин-зависимыми» побочными эффектами, в первую очередь, развитием ГП при их применении [4]. Показано, что препараты СИОЗС, например, флуоксетин и сертралин, могут ингибировать выброс дофамина в гипофизе, как через механизмы серотониновой нейромедиации, так и независимыми путями [5].

По данным Kim S., (2013) уровень ГП, индуцированной СИОЗС, не зависит от дозы и длительности приема препарата и не различается между разными видами (эсциталопрам, пароксетин, сертралин) [6]. На примере флуоксетина, СИОЗС вызывают инициальную ГП у 5% мужчин и у 22% женщин [7].

В исследовании Павловой Т.А. с соавт. (2019) 65 женщин с паническим расстройством получали сочетанную терапию пароксетином и традиционным антипсихотиком перициазинном (средняя суточная доза – 49.5 ± 8.8 мг и 13.1 ± 4.8 мг соответственно) – 1 группа, кломипрамин (средняя суточная доза – 90 ± 18.3 мг) – 2 группа, пароксетин (средняя суточная доза – 41.3 ± 6.2 мг) – 3 группа. Фоновый уровень пролактина превышал верхнюю границу референсного интервала у 40% пациентов 1 группы сравнения (851.1 ± 366.4 мМЕ/л), у 50.09% пациентов во 2 группе пациентов, получающих кломипрамин (785.5 ± 312.1 мМЕ/л) и у 47.83% в 3 группе пациентов, получающих пароксетин (821.4 ± 469.3 мМЕ/л). Через 6 недель от начала терапии процент

пациентов со значениями уровня пролактина выше нормы повысился в группе сравнения (1571.5 ± 834.1 мМЕ/л) до 75%. Во 2 группе уровень пролактина так же повысился (821.9 ± 391.3 мМЕ/л), однако превышал норму у меньшего количества пациентов – 50%. В группе 3 уровень пролактина незначительно снизился (808.0 ± 624.2 мМЕ/л) и выходил за верхнюю границу нормы у 39.13%. Проявления галактореи через 6 недель отмечались у 65% пациентов группы сравнения, у 4.35% пациентов 3 группы и не отмечались во 2 группе. Задержку менструации к 6 неделе терапии отмечали 26% пациенток из 1 группы и существенно меньший процент пациенток 2 (5.8%) и 3 (6.67%) групп, олигоменорея наблюдалась у 26.3% пациенток в 1 группе и 26.6% в 3 группе. Сделан вывод, что терапия кломипрамином и пароксетином не приводила к развитию лекарственной ГП, тем не менее, наблюдались редкие её клинические проявления, такие как галакторея (<5% для пароксетина), задержка менструации не более 1 месяца (около 6% для кломипрамина и пароксетина) и олигоменорея (более 26% для пароксетина) [8].

В одном из ретроспективных исследований влияния СИОЗС на частоту развития ГП установлено, что лишь у очень малого числа пациенток ($N=15$), получающих различные СИОЗС в течение десятилетнего катамнестического периода наблюдалась галакторея. При этом только у 5 из них уровень пролактина превышал норму. После отмены антидепрессанта галакторея редуцировалась у всех пациенток. По мнению авторов исследования, галакторея развивается до восьми раз чаще у женщин, принимающих СИОЗС по сравнению с СИОЗСН [9].

В недавнем отечественном исследовании, у больных с депрессивным расстройством в процессе монотерапии пароксетином, милнаципраном, либо амитриптилином в средних терапевтических дозах, уровень пролактина измерялся до начала терапии (1 этап), через 2-4 недели терапии (2 этап) и через 6-8 недель терапии (3 этап). У пациентов, получающих пароксетин, средний уровень пролактина на 2-4 неделе терапии повышался до 265.13 ± 200.33 мМЕ/мл, а на 6-8 неделе статистически значимо снижался до 172.75 ± 141.84 мМЕ/мл по сравнению с исходным уровнем ($p=0,002$). В группе пациентов, получавших милнаципран, выявлено значимое ($p=0,001$) увеличение среднего уровня пролактина от фонового значения 224.14 ± 115.33 мМЕ/мл до 382.33 ± 196.54 мМЕ/мл на третьем этапе. Уровень пролактина у пациентов, получающих амитриптилин, на 2-4 неделе значимо ($p=0,007$) снижался до 120.67 ± 46.03 мМЕ/мл по сравнению с фоновыми показателями (445.00 ± 47.69 мМЕ/мл), а на 6-8 неделе отмечалось незначительное увеличение среднего уровня пролактина до 134.00 ± 14.84 мМЕ/мл. [10].

В ряде зарубежных работ не выявлено увеличения уровня пролактина при применении миртазапина, в том числе, в сравнении с плацебо [11-13]. При однократном приеме венлафаксина в суточной дозе 75 мг у 4-х из 6-ти женщин, включенных в одностороннее слепое плацебо контролируемое исследование, уровень пролактина превышал верхнюю границу нормы, прием 50 мг препарата способствовал увеличению уровня пролактина у двух

пациенток, а в дозе 12.5 и 25 мг – у одной. При этом у пациенток, получающих венлафаксин, часто отмечалась повышенная чувствительность и болезненность молочных желез, а также галакторея [14].

Несмотря на возросший за последнее десятилетие исследовательский интерес к нейроэндокринным побочным эффектам антидепрессантов, в частности, развитию лекарственной ГП при их применении, наименее изученной в этом отношении группой препаратов, остаются антидепрессанты СИОЗСН.

Целью проведенного исследования являлась оценка динамики уровня пролактина у пациентов с аффективными расстройствами в процессе терапии венлафаксином.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 72 пациента, из них 24 мужского пола и 48 женского пола, в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст 43.8 ± 14.2 лет) с аффективными расстройствами длительностью от 1 года до 12 лет. Все пациенты проходили амбулаторное либо стационарное лечение в клинике Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России в период с 2018 г. по 2020 г.

Критериями включения в исследование являлись: соответствие пациентов критериям МКБ-10 диагнозов: F31.3 – биполярное аффективное расстройство (БАР), F33.1 – рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени тяжести (РДР), F41.2 – смешанное тревожное и депрессивное расстройство (ТДР); возраст от 18 до 55 лет; 16 и более баллов по шкале депрессии Гамильтона (HDRS), информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол №24/3 от 2018 г.).

Критерии исключения из исследования: наличие эндокринных заболеваний; наличие коморбидной психопатологии; наличие органических заболеваний ЦНС; наличие тяжелых форм соматических и гинекологических заболеваний; наличие предшествующей психофармакотерапии (ПФТ) в течение последнего полугодия; для женщин – наличие беременности и лактации; наличие галактореи; наличие нарушений менструального цикла.

В зависимости от диагностированного по критериям МКБ-10 аффективного расстройства, пациенты были разделены на три группы: 1 группа (N=24) – БАР; 2 группа (N=32) – РДР и 3 группа (N=16) – ТДР. Всем пациентам проводилась монотерапия препаратом из группы СИОЗСН – венлафаксином (венлаксором) в суточной дозе от 75 до 150 мг. Средняя суточная доза составила 141.16 ± 52.3 мг.

Оценка тяжести депрессии и выраженности тревоги проводилась до начала ПФТ и через 4 недели от начала терапии (28 дней) с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона HDRS-21 [15] и шкале оценки трево-

ги Гамильтона HARS [16]. Исследование уровня пролактина в сыворотке крови выполнялось до начала ПФТ, а затем через 14 дней и через 28 дней от её начала.

Определение содержания пролактина проводилось натошак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования Multiscan Agent («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио». Нормативные значения пролактина: женщины (фолликулярная фаза – 70-700 мМЕ/л; мужчины – 50-500 мМЕ/л. Сравнительный анализ гормональных показателей проводился как между группами, так и внутри каждой группы.

Терапия считалась эффективной у пациентов, суммарный балл которых по шкале оценки депрессии Гамильтона снижался по сравнению с исходным на 50% и более через 28 дней от начала терапии.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» 6.0 (Statsoft Inc., USA) с вычислением средних значений (М) и ошибки среднего ($\pm SE$). 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 $p < 0.01$.

Результаты

В 1-ю группу вошли 24 пациента с БАР, из них 10 мужчин (41.6%) и 14 женщин (58.4%), средний возраст – 41.2 ± 12.3 лет. Длительность заболевания в данной группе составила 5.7 ± 2.1 лет, средняя суточная доза венлафаксина – 148.2 ± 42.4 мг. Во 2-ю группу вошли 32 пациента с РДР – 10 мужчин (31.3%) и 22 женщины (68.7%), средний возраст – 46.5 ± 12.4 лет, страдающие депрессивным расстройством 9.3 ± 3.2 лет и получающие терапию венлафаксином в средней суточной дозе 142.3 ± 36.2 мг. Пациенты 3-й группы – 16 человек, 4 мужчины (25%) и 12 женщин (75%), средний возраст которых составил 44.1 ± 13.1 . Длительность расстройства у пациентов этой группы – 7.4 ± 3.2 лет, средняя суточная доза венлафаксина – 132.4 ± 25.4 мг. Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту и использованным средним дозам антидепрессанта. Однако средние значения длительности заболевания были статистически значимо ($p = 0.003$) выше во второй группе, а во 2-й и 3-й группах преобладали пациенты женского пола.

По результатам исследования средний балл по шкалам HDRS и HARS до терапии составил в 1-й группе 25.5 ± 5.8 и 9.1 ± 3.3 ; во 2-й группе – 23.2 ± 4.9 и 11.2 ± 5.3 баллов, в 3-й группе – 19.4 ± 2.7 и 28.1 ± 10.3 баллов для каждой шкалы соответственно. При этом наименьший показатель по шкале HDRS и наиболее высокий показатель по шкале HARS отмечены в 3-й группе пациентов. Значимые межгрупповые различия по шкале HDRS выявлены

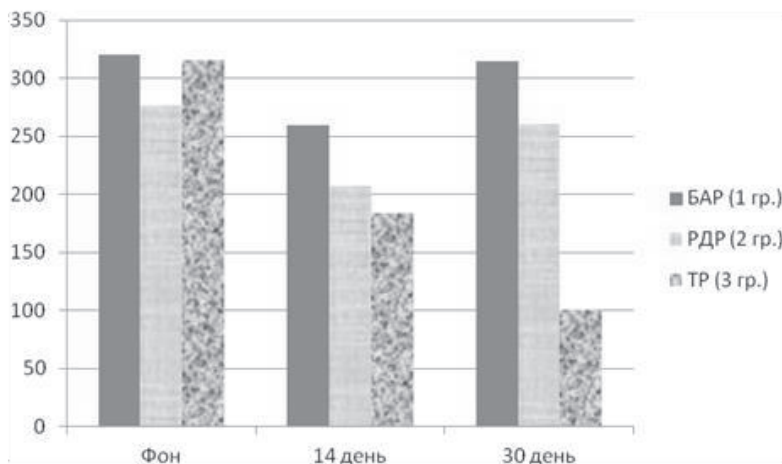
у пациентов 1-й и 3-й группы ($p=0.015$), 2-й и 3-й группы ($p=0.009$), а по шкале HARS у пациентов 1-й и 3-й группы ($p=0.019$), 2-й и 3-й группы ($p=0.007$).

Через 28 дней от начала терапии установлено статистически значимое ($p \leq 0.01$) снижение среднего балла по шкалам HDRS и HARS во всех трёх группах: в 1-й группе до 13.1 ± 2.3 и 4.0 ± 1.9 баллов, во 2-й группе – до 11.5 ± 2.7 и 3.4 ± 0.9 баллов, в 3-й группе – до 7.4 ± 1.2 и 6.7 ± 1.7 баллов соответственно. Значимых межгрупповых различий показателей по обоим шкалам к 28-му дню терапии не наблюдалось.

Динамика средних значений уровня пролактина у мужчин и женщин представлена на рис.1 и 2.

Рис. 1.

Динамика уровней пролактина у исследованных больных-мужчин

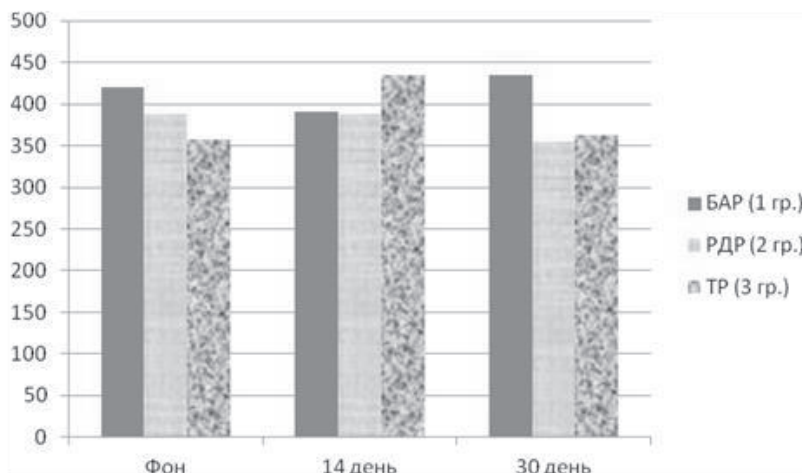


Средние показатели уровня пролактина у пациентов мужского пола во всех группах находились в референсных пределах на всех этапах исследования. У пациентов с БАР отмечались незначительные колебания уровня гормона: фон – 320.65 ± 123.98 мМЕ/л; 14 день – 259.68 ± 181.45 мМЕ/л; 28-й день – 314.75 ± 106.24 мМЕ/л. Сходная динамика у мужчин отмечена и во 2-й группе: 276.42 ± 112.24 мМЕ/л; 207.66 ± 155.08 мМЕ/л; 260.84 ± 118.33 мМЕ/л, соответственно этапам исследования. У пациентов с ТРД отмечено значимое снижение уровня пролактина от этапа к этапу: 315.55 ± 188.08 мМЕ/л; 183.43 ± 80.02 мМЕ/л; 101.12 ± 88.14 мМЕ/л (1- 2 этапы – $p=0.027$; 1-3 этап – $p=0.032$). К концу исследования отмечены значимые различия между средними значениями: 1-3 группы – $p=0.019$; 2-3 группы – $p=0.035$. Только у

20% пациентов с БАР были выявлены фоновые значения гормона, превышающие верхнюю границу нормы (740.04 ± 135.06 мМЕ/л).

Рис. 2.

Динамика уровней пролактина у исследованных больных-женщин



У больных женского пола, как и у мужчин, средние значения уровня пролактина не превышали нормативных пределов на всем протяжении исследования. В 1-й группе отмечалось незначительное снижение, а к 28-му дню – повышение показателей (420.41 ± 278.43 мМЕ/л; 391.19 ± 206.33 мМЕ/л; 434.66 ± 278.54 , соответственно этапам). Во 2-й группе средние уровни пролактина незначительно снижались только к концу терапии (388.36 ± 219.11 мМЕ/л; 387.45 ± 198.61 мМЕ/л; 355.18 ± 198.76 мМЕ/л, соответственно этапам). У пациенток с ТДР уровни пролактина повышались к 14-му дню и снижались к концу терапии (357.40 ± 212.11 мМЕ/л; 434.20 ± 216.01 мМЕ/л; 363.12 ± 178.09 мМЕ/л, соответственно этапам). Все изменения не достигали уровня значимости. У 11.11% пациенток 1-й группы и у 6.25% 2-й группы фоновый уровень гормона превышал референсные границы (760.45 ± 113.10 мМЕ/л; 930.52 ± 197.14 мМЕ/л). Ко 2-му этапу исследования увеличилось количество пациенток 1-й группы с повышенным уровнем гормона – 22.22% (901.73 ± 112.76 мМЕ/л). У пациенток с РДР на 2-м этапе исследования частота встречаемости ГП осталась прежней – 6.25% (979.11 ± 119.36 мМЕ/л). К 28-му дню терапии только у 6.25% (965.10 ± 201.12 мМЕ/л) пациенток 2-й группы выявлен повышенный уровень пролактина.

Обсуждение

По результатам проведенного исследования, монотерапия венлафаксином в течение 4 недель была эффективной по оценке респонса (снижение более 50% по шкале HDRS) у всех обследованных пациентов с расстройствами аффективного спектра. Учитывая длительность терапии, оценка эффективности по достижению ремиссии в представленном исследовании не проводилась.

Изучение фоновых показателей уровня пролактина позволило выявить наличие ГП у небольшого количества обследованных пациентов, преимущественно с депрессивным эпизодом БАР: у 20% мужчин с БАР, 11.1% женщин с БАР и лишь у 6.25% женщин с РДР. Однако общий процент пациентов с повышенным уровнем пролактина снизился к 28-му дню терапии и сохранялся повышенным только у 6.25% пациентов в группе РДР, при этом наблюдалась нормализация уровня пролактина у всех пациентов с БАР. Как видно, у больных с депрессивной фазой БАР на фоне терапии отмечалось улучшение функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГПГ-ось), что согласуется с результатами других работ о роли дисрегуляции моноаминергической функции и соответственно нарушения секреции пролактина у больных с депрессивными расстройствами [17-19]. С другой стороны, полученные данные расходятся с результатом исследования особенностей секреции пролактина при униполярной и биполярной депрессии, в котором показано, что у пациентов с униполярной депрессией отмечались более высокие основные концентрации и увеличенная секреция пролактина в дневное время, а у пациентов с биполярной депрессией – более низкие основные концентрации пролактина и пониженный уровень секреции в ночное время [20].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия антидепрессантом из группы СИОЗСН – венлафаксином, не только эффективна у пациентов с депрессиями в рамках различных аффективных расстройств, но и не приводит к развитию лекарственной ГП. У мужчин во всех трёх группах к 28-му дню терапии наблюдалось снижение средних уровней пролактина до референсных значений. Это относилось и к пациентам с высокими фоновыми уровнями гормона. В группе пациентов с тревожно-депрессивным расстройством, это снижение достигало уровня статистической значимости. У женщин в группах РДР и ТДР так же отмечалось снижение уровня пролактина через 4 недели от начала терапии, и только в группе БАР наблюдалось его незначительное повышение, тем не менее, эти изменения не выходили за пределы нормативных значений. Данное наблюдение согласуется с результатами собственных, проведенных ранее исследований, в которых доказана роль увеличения секреции пролактина в патогенезе тревоги и снижение его уровня в результате терапии тревожных расстройств [8].

Полученные данные об отсутствии риска развития лекарственной ГП при применении венлафаксина не согласуются с результатами ранее про-

веденного зарубежного исследования, в котором наблюдалось увеличение уровня пролактина при однократном приеме венлафаксина в минимальных дозах [14]. Известно, что серотонин является модулятором высвобождения пролактина и приводит к увеличению его секреции [21-23]. Таким образом, венлафаксин, ингибируя обратный захват серотонина, предположительно приводит к увеличению уровня пролактина, чего не наблюдалось в проведенном исследовании.

К ограничениям настоящего исследования относятся небольшая выборка пациентов с ТДР и ограниченность временных рамок исследования (28 дней). Вместе с тем, полученные результаты дают основание для проведения дальнейших исследований с целью уточнения влияния терапии различными классами антидепрессантов на секрецию пролактина.

Заключение

В настоящем исследовании впервые проведен анализ риска развития лекарственной ГП при терапии венлафаксином у пациентов с расстройствами аффективного спектра в зависимости от нозологии и пола. Показано, что монотерапия венлафаксином достаточно эффективна как при униполярной и биполярной депрессии, так и при смешанных тревожно-депрессивных состояниях. При этом наряду с высокой терапевтической эффективностью венлафаксин не приводит к увеличению уровня пролактина, а, в ряде случаев, даже снижает его высокие показатели, что расширяет возможности его применения по сравнению с антидепрессантами других групп, для которых доказан риск развития ГП. Вместе с тем, представленное исследование показывает необходимость дальнейшего изучения различных аспектов влияния антидепрессантов на уровень пролактина, в том числе других представителей группы СИОЗСН у пациентов с расстройствами аффективного спектра.

Список литературы

1. Meltzer H.Y., Fang V.S., Tricou B.J. et. al. Effect of antidepressants on neuroendocrine axis in humans // *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* – 1982. – V. 32. – P. 303-316.
2. Fava G.A., Lisansky J., Buckman M.T. et. al. Prolactin, cortisol, and antidepressant treatment // *Am J. Psychiatry.* – 1988. – V. 145. – N.3. – P. 358-360. doi:10.1176/ajp.145.3.358
3. Anderson I.M., Cowen P.J. Clomipramine enhances prolactin and growth hormone responses to L-tryptophan // *Psychopharmacology (Berl).* – 1986. – V.89. – N. 1. – P. 131-133. doi:10.1007/bf00175205
4. Damsa C., Bumb A., Bianchi-Demicheli F. et al. “Dopamine-Dependent” Side Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors // *The Journal of Clinical Psychiatry.* – 2004. – V.65. – N.8. – P. 1064-1068. doi:10.4088/JCP.v65n0806
5. Lyons D.J., Ammari R., Hellysaz A., Broberger C. Serotonin and Antidepressant SSRIs Inhibit Rat Neuroendocrine Dopamine Neurons: Parallel

Actions in the Lactotrophic Axis // The Journal of Neuroscience. 2016. – V.36. – N.28. – P.7392-7406. doi:10.1523/JNEUROSCI.4061-15.2016

6. 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. – V.8. – N 12. – P. e82749. doi: 10.1371/journal.pone.0082749

7. Papakoštas G.I., Miller K.K., Petersen T. et al. Serum prolactin levels among outpatients with major depressive disorder during the acute phase of treatment with fluoxetine // J. Clin Psychiatry – 2006. – V. 67. – N.6. – P.952-957. doi: 10.4088/jcp.v67n0612

8. 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. doi: 10.21265/PSYPH2019.81.93.002

9. Egberts A.C., Meyboom R.H., De Koning F.H. et. al. Nonpuerperal lactacion associated with antidepressant drug use // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1997. – V. 44. – N. 3. – P. 277-281. doi: 10.1046/j.1365-2125.1997.00652.x

10. Горобец Л.Н., Ешелькина Е.Ю., Литвинов А.В. Взаимосвязь клинических показателей и уровня пролактина у больных с депрессивными расстройствами в процессе терапии антидепрессантами // Российский психиатрический журнал. – 2009. – №4. – С.92-98.

11. Laakman G., Schule C., Baghai T. et. al. Effects of mirtazapine on growth hormone, prolactin, and cortisol secretion in healthy male subjects // Psychoneuroendocrinology. – 1999. – V. 24. – P. 769-784. doi: 10.1016/s0306-4530(99)00029-3

12. Laakman G., Schule C., Baghai T. et. al. Mirtazapine: an inhibitor of cortisol secretion that does not influence growth hormone and prolactin secretion // J. Clin. Psychopharmacol. – 2000. – V. 20. – P. 101-103. doi: 10.1097/00004714-200002000-00019

13. Schule C., Baghai T., Goy J. et. al. The influence of mirtazapine on anterior pituitary hormone secretion in healthy male subjects // Psychopharmacology (Berl). – 2002. – V. 163. – P. 95-101. doi: 10.1007/s00213-002-1148-5

14. Daffner-Bugia C., Laakmann G., Voberholzer U. et. al. The neuroendocrine effects of venlafaxine in healthy subject // Hum. Psychopharmacol. – 1996. – V. 11. – P. 1-9. doi: 10.1002/(sici)1099-1077(199601)11:1<1::aid-hup732>3.0.co;2-z

15. Hamilton M. A rating scale for depression. // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 1960. – V. 23. – P.56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56

16. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Br. J. Med. Psychol. – 1959. – V. 32. – P.50-55. doi: 0.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x

17. Cowen P.J., Charig E.M. Neuroendocrine responses to intravenous tryptophan in major depression // Arch Gen Psychiatry. – 1987. – V.44. – N.11. – P.958-966. doi: 10.1001/archpsyc.1987.01800230038008

18. Heninger G.R., Charney D.S., Sterberg D.E. Serotonergic function in depression: response to intravenous tryptophan in depressed patients and healthy subjects // *Arch Gen Psychiatry*. – 1984. – V.41. – N.4. – P.398-4026. doi: 10.1001/archpsyc.1984.01790150088012
19. Plotsky P.M., Owens M.J., Nemeroff C.B. The Psychiatric clinics of North America // *Psychoneuroendocrinology*. – 1998 – Vol. 21. – N2. – P.293-307. doi: 10.1016/s0193-953x(05)70006-x
20. Mendlewicz J. Sleep-related chronobiological markers of affective illness // *International journal of Psychophysiology*. – 1991. – V.10. N.3. – P.245-252. doi: 10.1016/0167-8760(91)90035-v
21. Emiliano A.B., Fudge J.L. From galactorrhea to osteopenia: rethinking serotonin-prolactin interactions // *Neuropsychopharmacology*. –2004. –V.29. – N5. – P.833-846. doi: 10.1038/sj.npp.1300412
22. Rittenhouse P.A., Levy A.D., Li Q. et al. Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus mediate the serotonergic stimulation of prolactin secretion via 5-HT_{1C/2} receptors // *Endocrinology*. – 1993. – V.133. N.2. –P.661-667. doi: 10.1210/endo.133.2.8344205#sthash.qDnnpyL5.dpuf
23. 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. – V.55. – N.3. – P. 336-343. doi: 10.1159/000126134

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 объяснить 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, микроальбуминурией, 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 вариабельности 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 гиперкортизолемия 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 гипопункция ГГН-оси, и, соответственно, гипокортизолемия 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.

Гипопаламо-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 Gecici 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 и 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 расстройствами 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 трансоэнологического 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 эндофенотип, 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 corticotropin-releasing 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., Fransen 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., Jurueña 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., Ditzén 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. Jantarantotai 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., Collazoli 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 bi-directional 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. Muhlans 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. Otanfio 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. Poŝternak 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 with 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. Sestan-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

Персонифицированная медицина – современный тренд в развитии терапевтического менеджмента – сфокусирована на проблемах эффективного использования препаратов и дифференцированного подхода к их назначению. Но персонифицированный 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; Räikkönen 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; Arderн 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, апо-липопротеидов 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.

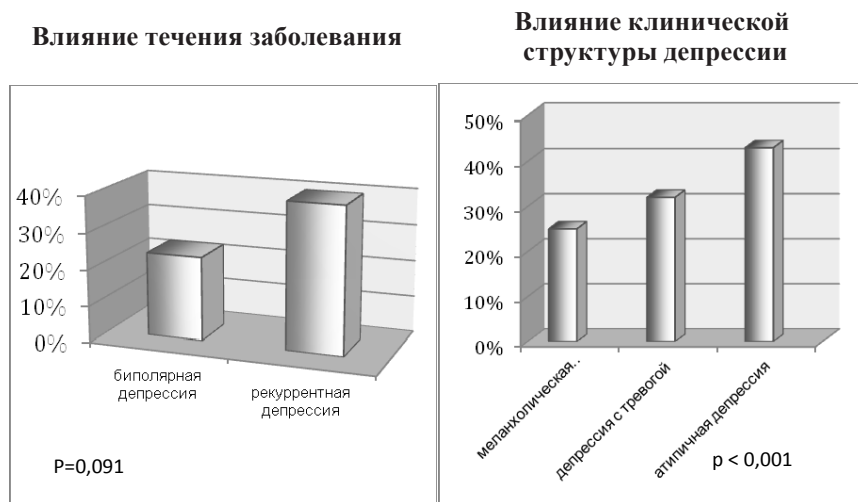
Была проведена оценка влияния характера терапии на риски развития ФПВ. С этой целью пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли 45 пациентов, получавших монотерапию антидепрессантами (СИОЗС или СИОЗСН). Вторая группа – 19 пациентов, которым проводилось комбинированное лечение с использованием 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



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-Hamann B. et al., 2005; Weber-Hamann 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-

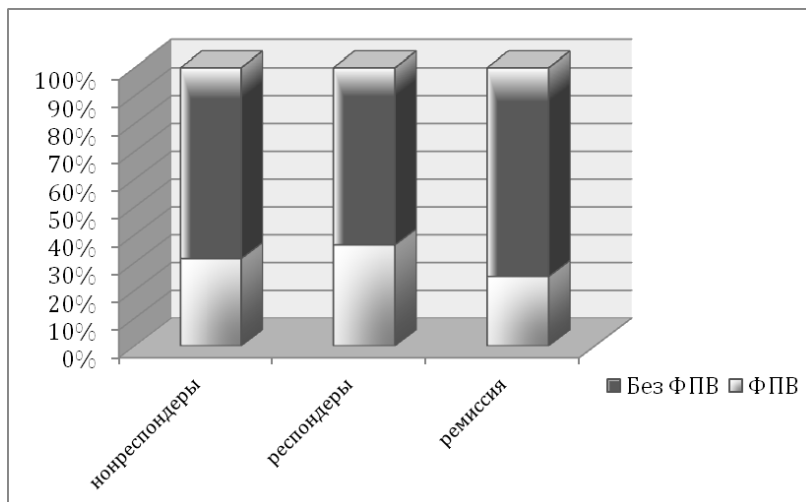
¹ Использовались показатели, рекомендуемые Международной диабетической Федерацией (IDF) для оценки абдоминального ожирения при регистрации метаболического синдрома (для женщин ОТ более 80 см, для мужчин ОТ более 90 см) (Alberti K.G. et al., 2005)

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

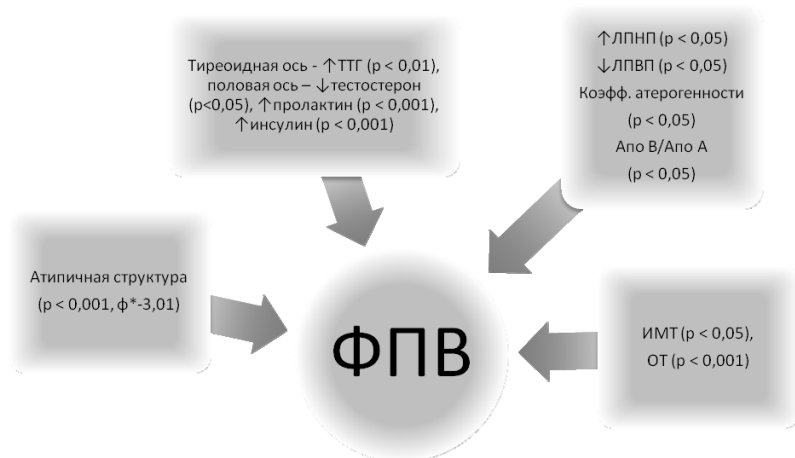
Влияние ФПВ на терапевтический ответ



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 концентраций 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'Agoŝtino, 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 loŝt 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 наркопсихиатрические аспекты): Материалы 2-го междисциплинарного конгресса с международным участием.* СПб., 2008. 203 с.

34. Горобец; Л.Н. К проблеме увеличения массы тела у больных шизофрений 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, N 1, 17-21.

37. Консенсус группы организаций Здоровья Америки. Окружность 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.

Патофизиологические механизмы формирования депрессии: фокус на грелин

Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В.

Введение

Депрессия – широко распространенное психическое заболевание. Сегодня по данным ВОЗ около 350 миллионов человек по всему миру страдает от депрессии, и этот показатель растет с каждым годом [4]. Причем отмечается тенденция к увеличению числа не только случаев депрессии в целом, но и её клинически резистентных форм [4]. Исследование STAR*D показало, что после назначения инициальной терапии антидепрессантами у 65% пациентов состояние не соответствует критериям ремиссии [72]. У 10-30% пациентов с депрессией на фоне длительной терапии сохраняются симптомы, выражено влияющие на работу и повседневную деятельность [4]. В связи с этим одним из основных направлений в исследовании депрессии становится поиск специфических биологических механизмов патогенеза данного расстройства, которые оказывают влияние и на терапевтическую чувствительность. Существуют предположения, что понимание этих механизмов даст возможность выделить отдельные формы депрессивного расстройства, требующие особой терапевтической тактики. Также есть основания полагать, что полученная информация поможет определить ряд биомаркеров, которые могут быть использованы для более специфической диагностики различных форм депрессии [3].

В последние годы в психиатрической литературе широко обсуждается необходимость разработки новой диагностической мета-структуры, так называемой кластерной диагностической системы, направленной на разрешения вопроса единства психической патологии [5]. В кластерной классификации психопатологическая симптоматика рассматривается как результат взаимодействия единых патофизиологических механизмов. С этих позиций интерес представляет рассмотрение коморбидности депрессии с нарушениями пищевого поведения.

Высокая частота сочетаемости депрессивных симптомов с расстройствами пищевого поведения [55] определяет изучение роли гормонов, регулирующих аппетит в патогенезе расстройств настроения. Так имеется достаточно много сведений о возможной роли «гормона насыщения» лептина в формировании депрессии [1]. Однако по последним сведениям антагонист лептина - «гормон голода» грелин также играет значимую роль в регуляции функций ЦНС. Было установлено, что грелин является важным регулятором ряда функций центральной нервной системы, таких как сон, когнитивные функции, настроение и чувство награды [6,27,32]. Точные данные о том, как грелин представлен в ЦНС, на сегодня отсутствуют. Изначальные предположения о наличии «грелиновых» нейронов в ЦНС в

были опровергнуты рядом опытов на грызунах [17]. Имеется информация о том, что грелин способен активно пересекать гемато-энцефалический барьер и пассивно диффундировать через фенестрированные капилляры гипоталамуса [58].

Появление новых данных о функциях грелина в ЦНС позволяет рассматривать его роль в этиологии и патогенезе ряда психических заболеваний. Так растет число сведений о роли грелина в тревожных и аффективных расстройствах, [67], нейродегенеративных заболеваниях [18] и нарушениях пищевого поведения [8].

Грелин – общие сведения и физиология

Грелин – пептидный гормон, состоящий из 28 аминокислот [35]. Он синтезируется преимущественно желудочными нейроэнтерохринными клетками, однако также был обнаружен в ряде других органов, включая кишечник, почки, щитовидную железу, легкие, лимфатическую ткань, плаценту, гипоталамус и гипофиз [21]. Молекула грелина является производным от препрогрелина, и в процессе образования гормона происходит выделение ряда других пептидов, например обестатина [75]. Сходность генов грелина и его рецептора у позвоночных говорит об универсальности и важности грелиновой системы для организма [19].

Грелин существует в двух формах: ацетилированной (АГ) и деацетилированной (ДАГ) [15]. Большинство основных функций гормона выполняется АГ, в то время как о функциях ДАГ точные сведения на сегодня отсутствуют.

Грелин является орексигенным (аппетит-стимулирующим) гормоном. Он участвует в регуляции энергетического гомеостаза, аппетита и уровня глюкозы крови [51]. Грелин способствует повышению приема пищи путем стимуляции гипоталамических нейронов, содержащих орексигенные пептиды [28]. Повышения уровня грелина отмечаются при чувстве голода и в момент приема пищи; снижение – после еды [13].

Грелин является эндогенным лигандом для рецептора гормона роста, способствуя повышению выделения последнего [68]. Грелин также способен стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось на различных уровнях. В гипоталамусе грелин повышает экспрессию гена кортикотропин-релизинг гормона (КТРГ), увеличивая его секрецию [50]. Исследования также показали повышение уровней адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола при введении грелина как у грызунов, так и у людей [31,74]. Грелин подавляет секрецию ФСГ и ЛГ и повышает уровень тироксина, снижая при этом ТТГ [34]. Грелин также способен оказывать влияние на гомеостаз глюкозы, уровни глюкагона и инсулина [16].

Грелин и пищевое поведение

Грелин является одним из ключевых гормонов в регуляции энергетического гомеостаза, аппетита и приема пищи, модулируя активность голов-

ного мозга в областях, контролирующих пищевое поведение [42]. В связи с этим существует достаточно большое количество исследований, посвященных роли грелина в этиологии и патогенезе расстройств пищевого поведения.

Генетические исследования не показали выраженной взаимосвязи вариабельности грелинового гена и анорексии [30,57]. Однако целый ряд клинических исследований показал повышение показателей грелина в крови у пациентов с неврогенной анорексией в сравнении с здоровой контрольной группой [47,54,62,63,69]. Предполагается, что это скорее всего связано с резким изменением статуса питания и энергетическими запасами тела [63]. Сравнение показателей грелина у конституционально худых пациенток и больных неврогенной анорексией с одинаковыми ИМТ показало большее повышение уровня гормона только в группе больных [71]. Более того, имеются данные, что концентрацию грелина могут повышать изображения еды и даже навязчивые мысли о ней, свойственные пациентам с расстройствами пищевого поведения [61]. Грелиновая система у пациентов с анорексией реагирует на прием пищи сходным со здоровыми людьми образом. Согласно данным большинства исследований, процентное снижение гормона после еды при анорексии соответствует таковому у здоровых [62]. При этом на фоне терапии анорексии показатели грелина снижались и выраженность изменений при этом негативно коррелировала с прибавкой массы тела [48]. Подобные изменения позволили сделать выводы о том, что повышение грелина при анорексии скорее следствие, чем причина заболевания. Более того, показатели грелина у пациентов с анорексией часто оставались повышенными и после приема пищи, что скорее всего свидетельствует о адаптации организма к голоданию [62].

По использованию грелина в качестве терапевтического средства при анорексии на сегодня было проведено два исследования. 5 пациенток с рестриктивным типом анорексии, получавшие грелин в течение 14 дней, сообщали о усилении чувства голода и повышении энергетических затрат, что может свидетельствовать о сохранении сигнальной активности грелиновой системы при заболевании [24]. В то же время в другом исследовании введение грелина не приводило к существенным изменениям аппетита [46].

По аналогии с анорексией выраженных корреляций заболевания и вариабельности грелинового гена выявлено не было [30]. Показатели грелина натащак у пациентов с булимией варьировали в различных исследованиях. В двух группах пациентов отмечалось повышение уровня грелина в сравнении со здоровым контролем [36]; в ряде других исследований подобных различий выявлено не было [47,69]. Подобная вариабельность данных может быть объяснена различиями в методологических особенностях исследований. Существуют предположения о том, что компульсивный прием пищи у пациентов с булимией может быть спровоцирован повышенным уровнем грелина [47]. На это указывает более выраженное, чем у здоровых

людей повышение грелина в цефалической фазе пищеварения (при виде еды, ощущения её запаха). Помимо этого, снижение уровня грелина после приема пищи у пациентов с булимией было меньше, чем у здоровых людей [36]. Отсутствие понижения уровня гормона скорее всего является причиной отсутствия чувства насыщения после эпизодов переедания.

Сходные с булимией изменения показателей грелина были обнаружены и при компульсивном переедании [70]. У пациентов с данной патологией уровень грелина был изначально снижен и мало изменялся на фоне приема пищи [20].

Грелин в регуляции стрессового ответа

Недавние исследования показали, что грелин играет значительную роль в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО). Его участие в ответе организма на острые и хронические стрессоры может быть одним из важных «звеньев» патогенеза стресс-индуцированных расстройств настроения. Как известно, в ответ на стрессоры клетки паравентрикулярных ядер (ПВЯ) гипоталамуса выделяют аргинин-вазопрессин и КТРГ, что ведет к дальнейшему выделению АКТГ гипофизом и глюкокортикоидов надпочечниками. В то же время при длительном стрессе избыток глюкокортикоидов ведет к тревоге, депрессии, атрофии гиппокампа с нарушениями памяти и повышению приема пищи с увеличением массы тела [66].

По полученным данным, ряд стрессовых нагрузок на мышей и крыс вел к повышению уровней грелина, его мРНК и числа желудочных грелиновых клеток [7,53]. Данные изменения были весьма длительными, сохраняясь в течение месяца после воздействия стрессора [40]. Точного понимания роли грелина в стресс-ответе, однако, на сегодня нет. Хотя рецептор грелина и представлен в гипоталамусе, его содержание в клетках ПВЯ весьма незначительно [43]. Это указывает на то, что грелин скорее всего не прямо влияет на функцию ГГНО. В одном из исследований указано на высокую частоту рецепторов грелина в передней доле гипофизе и их активацию при стрессе [64]. Согласно этому же исследованию, грелин может опосредованно активировать нейроны ПВЯ и непосредственно переднюю долю гипофиза, способствуя секреции АКТГ [64].

Одним из участков мозга, вероятно участвующих в передаче сигнала от грелина в ПВЯ, является голубое пятно. Предполагается, что стрессоры активируют выделение норадреналина из его нейронов, стимулируя КТРГ нейроны ПВЯ и запуская ГГНО [26]. В экспериментальных исследованиях было установлено, что введенный в желудочки мозга грелин связывается с нейронами голубого пятна [10]. Согласно одной из гипотез развития депрессии, при низком уровне грелина не происходит полноценной активации ГГНО в ответ на стрессор, что ведет к быстрому истощению компенсаторных ресурсов организма и формированию депрессивной симптоматики [65].

Грелин и аффективные расстройства

Данные о взаимосвязи грелина и формирования депрессивной симптоматики у людей ограничены и весьма противоречивы. Так была установлена взаимосвязь между полиморфизмом гена грелина и депрессией [52]. Однако в клинических исследованиях уровень грелина в крови пациентов с депрессивным расстройством могли быть ниже [9], выше, чем у здоровых [55], или сравнимы с таковыми [44]. В одном из исследований сообщалось о том, что уровни грелина выше при терапевтически резистентной депрессии, но не при вариантах заболевания с ответом на терапию [25]. Ряд исследователей полагает, что для адекватной оценки показателей грелина необходимы не однократные измерения, а функциональное, динамическое наблюдение. Так как уровень грелина зависит от индекса массы тела и приема пищи, различия в полученных данных могут быть обусловлены гетерогенными методиками обследования. В некоторых исследованиях отмечалось снижение показателей грелина при терапии антидепрессантами [55]. Проведение электросудорожной терапии снижало уровень грелина до показателей, сравнимых со здоровой популяцией [38].

Изучение показателей грелина при нарушениях сна в структуре депрессии показало, что у пациентов с бессонницей уровни гормона были ниже, чем в здоровой контрольной группе [32]. Интересно, что положительное влияние грелина на паттерны сна было обнаружено только при депрессии у мужчин; у женщин с депрессией подобного эффекта от гормона не отмечалось [33]. Повышение уровня грелина в утренние часы после плохого сна соответствует наблюдениям о частой связи депрессии, хронической бессонницы и ожирения [60].

Некоторые исследования однако показали наличие у грелина протрессового и депрессогенного эффектов [22,29]. В одном исследовании введение грелина крысам в течение 4-х недель привело к снижению серотониновой трансмиссии в дорсальном ядре шва и появлению признаков депрессивного поведения [22]. В другом исследовании, попытка заблокировать действие грелина в латеральных мозговых желудочках крыс вела к антидепрессивному эффекту [29]. Однако отсутствие в данном опыте измерений концентрации грелина после проведенных манипуляций не дает возможности адекватно оценить связь наблюдавшегося эффекта с грелиновой системой. Есть предположения, что в нестрессовой обстановке низкий уровень грелина способствует формированию легкой тревоги, при стрессовых же ситуациях его возросшие показатели уменьшают избыточную тревожность [64]. Также есть предположения, что депрессивное/тревожное поведение у грызунов возникает лишь в первые минуты введения грелина и во многом зависит от наличия доступной пищи в этот момент [14].

Хотя сегодня точная роль грелина в патогенезе депрессии полностью неясна, большинство исследований сходятся на том, что его эффект является преимущественно антидепрессивным. Так сообщается о том, что

мыши с повышенным уровнем грелина продемонстрировали значительно меньше сходного с депрессией поведения в тесте с вынужденным плаванием [41]. У мышей с дефицитом грелинового рецептора десятидневное голодание, ведущее к хроническому повышению уровня грелина, не способствовало улучшению тревожных и депрессивных проявлений в поведении [41]. В то же время у генномодифицированных мышей с дефектом синтеза грелина отмечалась большая частота депрессивного поведения, чем у их обычных сородичей [73]. При этом антидепрессивный эффект отмечался у этих мышей при введении им нейропротекторных препаратов, способствующих гиппокампальному нейрогенезу. Усиление нейрогенеза данной области представляет новую стратегию в терапии депрессии. Известно, что грелин повышает гиппокампальный нейрогенез, а мыши без рецептора к грелину имели сниженную клеточную пролиферацию и более высокий уровень апоптоза нейронов в области зубчатой извилины [49]. Стрессовая нагрузка вызывала у этих мышей более выраженное депрессивное поведение. Настоящие результаты подтверждают, что грелин в определенной степени регулирует настроение путем гиппокампального нейрогенеза, хотя точный механизм этого процесса пока неясен. Это позволило авторам исследования сделать выводы о том, что в определенной степени антидепрессивный эффект грелина обусловлен его пронеурогенными свойствами [73]. Данное исследование дает возможность не только предположить вероятный механизм антидепрессивного эффекта грелина, но и связать нейродегенеративные процессы с аффективными нарушениями. Введение грелина также способствовало реверсии депрессивного поведения у грызунов с ольфакторной бульбэктомией [11].

Установлено, что грелин способен повышать как норадренергическую [11], так и серотонинергическую трансмиссию [23]. Таким образом, его антидепрессивная активность отчасти может быть объяснена с позиции моноаминовой теории депрессии [37]. Катехоламинергические нейроны в вентральной покрышечной области (ВПО) экспрессируют рецепторы к грелину и регулирует его выделение при приеме пищи, взаимодействуя с дофаминергической системой награды [39]. Точный участок мозга, регулирующий моноаминовый антидепрессивный эффект через экспрессию грелинового рецептора, на сегодня не установлен и, исходя из имеющихся исследований, он может быть как голубым пятном, так и вентрально-покрышечной областью. При этом способность однократных инъекций грелина стимулировать прием пищи указывает на более вероятную основную роль ВПО [12].

Исследования терапевтической активности грелина при депрессии у людей практически отсутствуют. Имеются данные о улучшении настроения у здоровых индивидов при однократном введении 100 мг грелина [59]. Четырехкратное введение 50 мг оказало выраженный терапевтический эффект у пациентов с депрессивной симптоматикой [33].

Заключение

В клинической картине депрессии изменения аппетита и сопряженные с ним нарушения пищевого поведения занимают важное место. Из клинических проявлений депрессивного симптомокомплекса сегодня можно утверждать, что именно изменение аппетита представляет собой наиболее биологически детерминированный симптом. На основании приведенных выше данных есть основания говорить о том, что грелин играет значимую роль не только в развитии нарушений пищевого поведения, но также и в формировании тревожных и аффективных расстройств, и возможно, в определенных ситуациях, соответственно может служить биологическим субстратом, определяющим их взаимодействие и взаимовлияние. Вместе с этим, необходимо признать, что однозначное понимание его действия в развитии данных заболеваний пока отсутствует. Можно предположить, что вариабельность изменений показателей грелина в разных исследованиях депрессии связана с тем, что в них не было учтено существование различных подтипов данного расстройства, которые имеют не только феноменологические различия, но и отличаются по биологическим механизмам, задействованных в их формировании [2,56]. Таким образом, ряд депрессивных состояний может протекать с повышением показателей грелина, а некоторые – напротив, с понижением уровня этого гормона. Это подтверждает гипотезу о существовании различных биологических форм депрессии, которые требуют выделения биологических маркеров, что может быть основанием и для разработки таргетных терапевтических подходов. При этом, необходимо обратить внимание, что большая часть исследований на животных смогла продемонстрировать достаточно высокий потенциал грелина как нового средства в антидепрессивной терапии. В связи с этим перспективны дальнейшие исследования влияния грелина на аффективные нарушения, в том числе и поиск среди пациентов с депрессией специфической популяции, в которой применение грелина может оказаться одним из методов преодоления терапевтической резистентности.

Список литературы:

1. Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Патологические механизмы формирования депрессии: фокус на лептин // Психическое здоровье. – 2016. - №6. – С.72-78.
2. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Козлова С.Н. и др. От разработки эндофеноменологической классификации депрессии к дифференцированному назначению антидепрессивной терапии // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – №4. – С. 1-7.
3. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Горобец Л.Н. Атипичная депрессия: от фенотипа к эндофенотипу // Ж. Социальная и клиническая психиатрия. - 2016. - Т.26, №3. - с. 5 – 16.

4. Al-Harbi K. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions // Patient preference and adherence. – 2012. – Vol. 6. – P. 369–388.
5. Andrews G. et al. Exploring the feasibility of a meta-structure for DSM-V and ICD-11: could it improve utility and validity? // Psychological Medicine. – 2009. – Vol. 39. – P. 1993–2000.
6. Andrews Z. The extra-hypothalamic actions of ghrelin on neuronal function // Trends Neurosci. – 2011. – Vol. 34. – P. 31–40.
7. Asakawa A., Inui A., Kaga T., Yuzuriha H., Nagata T., Fujimiya M., et al. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice // Neuroendocrinology. – 2001. – Vol. 74. – P. 143–147.
8. Atalayer D., Gibson C., Konopacka A., Geliebter A. Ghrelin and eating disorders // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2013. – Vol. 40. – P. 70–82.
9. Barim A., Aydin S., Colak R., Dag E., Deniz O., Sahin I. Ghrelin, paraoxonase and arylesterase levels in depressive patients before and after citalopram treatment // Clin. Biochem. – 2009. – Vol. 42. – P. 1076–1081.
10. Cabral A., Fernandez G., Perello M. Analysis of brain nuclei accessible to ghrelin present in the cerebrospinal fluid // Neuroscience. – 2013. – Vol. 253. – P. 406–415.
11. Carlini V., Machado D., Buteler F., Gherzi M., Ponzio M., Martini A., Schiöth H., de Cuneo M., Rodrigues A., de Barioglio S. Acute ghrelin administration reverses depressive-like behavior induced by bilateral olfactory bulbectomy in mice // Peptides. – 2012. – Vol. 35. – P. 160–165.
12. Chuang J., Perello M., Sakata I., Osborne-Lawrence S., Savitt J., Lutter M., Zigman J. Ghrelin mediates stress-induced food reward behavior in mice // J Clin Invest. – 2011. – Vol. 121. – P. 2684–2692.
13. Cummings D., Purnell J., Frayo R., Schmidova K., Wisse B., Weigle D. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 1714–1719.
14. Currie P., Khelemsky R., Rigsbee E., Dono L., Coiro C., Chapman C., Hinchcliff K. Ghrelin is an orexigenic peptide and elicits anxiety-like behaviors following administration into discrete regions of the hypothalamus // Behav Brain Res. – 2012. – Vol. 226. – P. 96–105.
15. Delhanty P., Neggess S., van der Lely A. Should we consider des-acyl ghrelin as a separate hormone and if so, what does it do? // Front. Horm. Res. – 2014. – Vol. 42. – P. 163–174.
16. Dezaki K. Ghrelin function in insulin release and glucose metabolism // Endocr. Dev. – 2013. – Vol. 25. – P. 135–143.
17. Furness J., Hunne B., Matsuda N., Yin L., Russo D., Kato I., Fujimiya M., Patterson M., McLeod J., Andrews Z.B., Bron R. Investigation of the presence of ghrelin in the central nervous system of the rat and mouse // Neuroscience. – 2011. – Vol. 193. – P. 1–9.

18. Gahete M., Córdoba-Chacón J., Kineman R., Luque R., Caetano J. Role of ghrelin system in neuroprotection and cognitive functions: implications in Alzheimer's disease // *Peptides*. – 2011. – Vol. 32. – P. 2225—2228.
19. Gahete M., Rincón-Fernández D., Villa-Osaba A., Hormaechea-Agulla D., Ibáñez-Coña A., Martínez-Fuentes A., Gracia-Navarro F., Caetano, J., Luque R. Ghrelin gene products, receptors, and GOAT enzyme: biological and pathophysiological insight // *J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 220. – R1—R24.
20. Geliebter A., Gluck M., Hashim S. Plasma ghrelin concentrations are lower in binge-eating disorder // *J. Nutr.* – 2005. – Vol. 135. – P. 1326—1330.
21. Gnanapavan S., Kola B., Buštin S., Morris D., McGee P., Fairclough P., Bhattacharya S., Carpenter R., Grossman A., Korbonits M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 2988.
22. Hansson C., Haage D., Taube M., Egicioglu E., Salomé N., Dickson, S. Central administration of ghrelin alters emotional responses in rats: behavioural, electrophysiological and molecular evidence // *Neuroscience*. – 2011. – Vol. 180. – P. 201—211.
23. Hansson C., Alvarez-Crespo M., Taube M., Skibicka K., Schmidt L., Karlsson-Lindahl L., Egicioglu E., Nissbrandt H., Dickson S. Influence of ghrelin on the central serotonergic signaling system in mice // *Neuropharmacology*. – 2014. – Vol. 79C. – P. 1—8.
24. Hotta M., Ohwada R., Akamizu T., Shibasaki T., Takano K., Kangawa, K. Ghrelin increases hunger and food intake inpatients with restricting-type anorexia nervosa: a pilot study // *Endocr. J.* – 2009. – Vol. 56. – P. 1119—1128.
25. Ishitobi Y., Kohno K., Kanehisa M., Inoue A., Imanaga J., et al. Serum ghrelin levels and the effects of antidepressants in major depressive disorder and panic disorder // *Neuropsychobiology*. – 2012. – Vol. 66. – P. 185—192.
26. Jansen A., Schmidt E., Voorn P., Tilders F. Substance induced plasticity in noradrenergic innervation of the paraventricular hypothalamic nucleus // *Eur J Neurosci*. – 2003. – Vol. 17. – P. 298—306.
27. Jerlhag E., Egicioglu E., Landgren S., Salomé N., Heilig M., Moechars D., Datta R., Perrissoud D., Dickson S.L., Engel J. Requirement of central ghrelin signaling for alcohol reward // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2009. – Vol. 106. – P. 11318—11323.
28. Kamegai J., Tamura H., Shimizu T., Ishii S., Sugihara H., Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50. – P. 2438—2443.
29. Kanehisa M., Akiyoshi J., Kitaichi T., Matsushita H., Tanaka E., et al. Administration of antisense DNA for ghrelin causes an antidepressant and anxiolytic response in rats // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 30. – P. 1403—1407.
30. Kindler J., Bailer U., de Zwaan M., Fuchs K., et al. No association of the neuropeptide Y (Leu7Pro) and ghrelin gene (Arg51Gln, Leu72Met, Gln90Leu)

single nucleotide polymorphisms with eating disorders // Nord. J. Psychiatry. – 2011. – Vol. 65. – P. 203—207.

31. Kluge M., Schüssler P., Zuber V., Kleyer S., Yassouridis A., Dresler M., Uhr M., Steiger A. Ghrelin enhances the nocturnal secretion of cortisol and growth hormone in young females without influencing sleep // Psychoneuroendocrinology. – 2007. – Vol. 32. – P. 1079—1085.

32. Kluge M., Schüssler P., Bleninger P., Kleyer S., Uhr M., Weikel J., Yassouridis A., Zuber V., Steiger A., Ghrelin alone or co-administered with GHRH or CRH increases non-REM sleep and decreases REM sleep in young males // Psychoneuroendocrinology. – 2008. – Vol. 33. – P. 497—506.

33. Kluge M., Schüssler P., Dresler M., Schmidt D., Yassouridis A., Uhr M., Steiger A. Effects of ghrelin on psychopathology, sleep and secretion of cortisol and growth hormone inpatients with major depression // J. Psychiatr. Res. – 2011. – Vol. 45. – P. 421—426.

34. Kluge M., Schmidt D., Uhr M., Steiger A. Ghrelin suppresses nocturnal secretion of luteinizing hormone (LH) and thyroid stimulating hormone (TSH) in patients with major depression // J. Psychiatr. Res. – 2013. – Vol. 47. – P. 1236—1239.

35. Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // Nature. – 1999. – Vol. 402. – P. 656—660.

36. Kojima S., Nakahara T., Nagai N., Muranaga T., Tanaka M., Yasuhara D., Masuda A., Date Y., Ueno H., Nakazato M., Naruo T. Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2005. – Vol. 62. – P. 74—78.

37. Krishnan V., Nestler E., The molecular neurobiology of depression // Nature. – 2008. – Vol. 455. – P. 894—902.

38. Kurt E., Guler O., Serteser M., Cansel N., Ozbulut O. et al. The effects of electroconvulsive therapy on ghrelin, leptin and cholesterol levels in patients with mood disorders // Neurosci. Lett. – 2007. – Vol. 426. – P. 49—53.

39. Lockie S., Andrews Z. The hormonal signature of energy deficit: Increasing the value of food reward // Mol Metab. – 2013. – Vol. 2. – P. 329—336.

40. Lutter M., Krishnan V., Russo S., Jung S., McClung C., Nestler E. Orexin signaling mediates the antidepressant-like effect of calorie restriction // J Neurosci. – 2008. – Vol. 28. – P. 3071—3075.

41. Lutter M., Sakata I., Osborne-Lawrence S., Rovinsky S., Anderson J., Jung S., et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress // Nat Neurosci. – 2008. – Vol. 11. – P. 752—753.

42. Malik S., McGlone F., Bedrossian D., Dagger A. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior // Cell Metab. – 2008. – Vol. 7. – P. 400—409.

43. Mani B., Walker A., Lopez Soto E., Raingo J., Lee C., Perello M., et al. Neuroanatomical characterization of a growth hormone secretagogue receptor-

green fluorescent protein reporter mouse // *J Comp Neurol.* -2014. – Vol. 522. – P. 3644–3666.

44. Matsuo K., Nakano M., Nakashima M., Watanuki T., Egashira K., Matsubara T., Watanabe Y. Neural correlates of plasma cyclated ghrelin level in individuals with major depressive disorder // *Brain Res.* – 2012. - # 1473. – P. 185—192.

45. McFarlane M., Brown M., Goldstein J., Zhao T. Induced ablation of ghrelin cells in adult mice does not decrease food intake, body weight, or response to high-fat diet // *Cell Metab.* – 2014. – Vol. 20. – P. 54—60.

46. Miljic D., Pekic S., Djurovic M., Doknic M., Milic N., Casanueva F., Ghatei M., Popovic V. Ghrelin has partial or no effect on appetite, growth hormone, prolactin, and cortisol release in patients with anorexia nervosa // *J.Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 1491—1495.

47. Monteleone P., Serritella C., Martiadis V., Scognamiglio P., Maj M. Plasma obestatin, ghrelin, and ghrelin/obestatin ratio are increased in underweight patients with anorexia nervosa but not in symptomatic patients with bulimia nervosa // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 4418—4421.

48. Monteleone P., Maj M. Dysfunctions of leptin, ghrelin, BDNF and endocannabinoids in eating disorders: beyond the homeostatic control of food intake // *Psychoneuroendocrinology.* -2013. – Vol. 38. – P. 312—330.

49. Moon M., Kim S., Hwang L., Park S. Ghrelin regulates hippocampal neurogenesis in adult mice // *Endocr J.* – 2009. – Vol. 56. – P. 525–531.

50. Mozid A., Tringali G., Forsling M., Hendricks M., Ajodha S., Edwards R., Navarra P., Grossman A., Korbonits M. Ghrelin is released from rat hypothalamic explants and stimulates corticotrophin-releasing hormone and arginine—vasopressin // *Horm. Metab. Res.* – 2003. – Vol. 35. – P. 455—459.

51. Nakazato M., Murakami N., Date Y., Kojima M., Matsuo H., Kan-gawa K., Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding // *Nature.* – 2001. – Vol. 409. – P. 194—198.

52. Nakashima K., Akiyoshi J., Hatano K., Hanada H., Tanaka Y., Tsuru J., Matsushita H., Kodama K., Isogawa K. Ghrelin gene polymorphism is associated with depression, but not panic disorder // *Psychiatr. Genet.* -2008. – Vol. 18. – P. 257.

53. Ochi M., Tominaga K., Tanaka F., Tanigawa T., Shiba M., Watanabe T., et al. Effect of chronic stress on gastric emptying and plasma ghrelin levels in rats // *Life Sci.* – 2008. – Vol. 82. – P. 862–868.

54. Otto B., Cuntz U., Fruehauf E., Wawarta R., et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa // *Eur. J. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 145. – P. 669—673.

55. Ozsoy S., Besirli A., Abdulrezzak U., Başturk M. Serum ghrelin and leptin levels in patients with depression and the effects of treatment // *Psychiatry Investig.* – 2014. – Vol. 11. – P. 167—172.

56. Parker G. Classifying depression: should paradigms lost be regained? // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 1195–1203.

57. Pinheiro A., Bulik C., Thornton L., Sullivan P., et al. Association study of 182 candidate genes in anorexia nervosa // *Am.J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2010. – Vol.153B. – P. 1070—1080.
58. Schaeffer M., Langlet F., Lafont C., Molino F., Hodson D., Roux T., Lamarque L., Verdié P., Bourrier E., Dehouck B., Banères J., Martinez J., Méry P., Marie J., Trinquet E., Fehrentz J., Prévot V., Mollard P. Rapid sensing of circulating ghrelin by hypothalamic appetite-modifying neurons // *Proc.Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2013. – Vol. 110. – P. 1512—1517.
59. Schmid D., Held K., Ising M., Uhr M., Weikel J., Steiger A. Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH,ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls // *Neuropsychopharmacology.* – 2005. – Vol. 30. – P. 1187—1192.
60. Schmid S., Hallschmid M., Jauch-Chara K., Born J., Schultes B. A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men // *J. Sleep Res.* – 2008. – Vol. 17. – P. 331—334.
61. Schüssler P., Kluge M., Yassouridis A., Dresler M., Uhr M., Steiger A. Ghrelin levels increase after pictures showing food // *Obesity (Silver Spring).* – 2012. – Vol. 20. – P. 1212—1217.
62. Sedláčková D., Kopecková J., Papezová H., Vybíral S., Kvasnicková H., Hill M., Nedvídková J. Changes of plasma obestatin, ghrelin and NPY in anorexia and bulimia nervosa patients before and after a high-carbohydrate breakfast // *Physiol. Res.* – 2011. – Vol. 60. – P. 165—173.
63. Soriano-Guillén L., Barrios V., Campos-Barros A., Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation // *J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 144. – P. 36—42.
64. Spencer S., Xu L., Clarke M., Lemus M., Reichenbach A., Geenen B., Kozicz T., Andrews Z. Ghrelin regulates the hypothalamic—pituitary—adrenal axis and restricts anxiety after acute stress // *Biol. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 72. – P. 457—465.
65. Spencer S., Emmerzaal T., Kozicz T., Andrews Z. Ghrelin's Role in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Stress Response: Implications for Mood Disorders // *Biol Psychiatry.* – 2015. – Vol. 78 (1). – P. 19-27.
66. Staufienbiel S., Penninx B., Spijker A., Elzinga B., van Rossum E. Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: A systematic review // *Psychoneuroendocrinology.* – 2013. – Vol. 38. – P. 1220—1235.
67. Steiger A., Dresler M., Schüssler P., Kluge M. Ghrelin in mental health, sleep, memory // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2011.- Vol. 340. – P. 88—96.
68. Takaya K., Ariyasu H., Kanamoto N., Iwakura H., Yoshimoto A., Harada M., Mori K., Komatsu Y., Usui T., Shimatsu A., Ogawa Y., Hosoda K., Akamizu T., Kojima M., Kangawa K., Nakao K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2000. – Vol. 85. - 4908e11.

69. Tanaka M., Naruo T., Yasuhara D., Tatebe Y., Nagai N., Shiya T., Nakazato M., Matsukura S., Nozoe S. Fasting plasma ghrelin levels in subtypes of anorexia nervosa // *Psychoneuroendocrinology*. – 2003. – Vol. 28. – P. 829—835.
70. Troisi A., Di Lorenzo G., Lega I., Tesaro M., Bertoli A., et al. Plasma ghrelin in anorexia, bulimia, and binge-eating disorder: relations with eating patterns and circulating concentrations of cortisol and thyroid hormones // *Neuroendocrinology*. – 2005. – Vol. 81. – P. 259—266.
71. Tolle V., Kadem M., Bluet-Pajot M., Frere D., Foulon C., Bossu C., Dardennes R., Mounier C., Zizzari P., Lang F., Epelbaum J., Estour B. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. - Vol. 88. – P. 109—116.
72. Trivedi M., Rush A., Wisniewski S., et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – P. 28—40.
73. Walker A., Rivera P., Wang Q., Chuang J., Tran S., Osborne-Lawrence S., et al. The P7C3 class of neuroprotective compounds exerts antidepressant efficacy in mice by increasing hippocampal neurogenesis // *Mol Psychiatry*. – 2014. - published online ahead of print, April 22.
74. Wren A., Small C., Ward H., Murphy K., Dakin C., Taheri S., Kennedy A., Roberts G., Morgan D., Ghatei M., Bloom S. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion // *Endocrinology*. – 2000. – Vol. 141. – P. 4325—4328.
75. Zhang J., Ren P., Avsian-Kretchmer O., Luo C., Rauch R., Klein C., Hsueh A. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake // *Science*. – 2005. – Vol. 310. – P. 996—999.

Патофизиологические механизмы формирования депрессии: фокус на грелин

Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В.

В кластерной классификации психопатологическая симптоматика рассматривается как результат взаимодействия единых патофизиологических механизмов. Высокая частота сочетаемости депрессивных симптомов с расстройствами пищевого поведения определяет изучение роли гормонов, регулирующих аппетит в патогенезе расстройств настроения. На основании существующих данных есть основания говорить о том, что «гормон голода» грелин играет значимую роль не только в развитии нарушений пищевого поведения, но также и в формировании тревожных и аффективных расстройств, и возможно, в определенных ситуациях, соответственно может служить биологическим субстратом, определяющим их взаимодействие и взаимовлияние. Это подтверждает гипотезу о существовании различных биологических форм депрессии, которые требуют выделения

биологических маркеров, что может быть основанием и для разработки таргетных терапевтических подходов.

Ключевые слова: депрессия, патофизиология, грелин, расстройства пищевого поведения, стресс.

Pathophysiological mechanisms of depression: focusing on ghrelin

Mazo G.E., Rukavishnikov G.V.

In cluster classification, psychopathological symptoms are evaluated as the result of interaction between unified pathological mechanisms. High comorbidity of depressive symptoms with eating disorders determines the importance of appetite regulating hormones role in affective disorders pathology. According to recent research data “hunger”-hormone ghrelin plays a significant role not only in the development of eating disorders but also in the mechanisms of anxiety and affective disorders. It is likely that in certain cases ghrelin could be the biological substrate for the interaction of psychopathological symptoms. These confirm the hypothesis about the existence of different biological types of depression with different biological markers which could be used in the development of target therapeutic methodic.

Keywords: depression, pathophysiology, ghrelin, eating disorders, stress.

К вопросу о возможности оценки лабораторных показателей в объективной диагностике депрессивных расстройств

Шамрей В.К., Курасов Е.С., Зобин Я.С.

Введение.

На современном этапе развития психиатрии особую актуальность приобретает проблема расстройств депрессивного спектра (РДС) [1,8,26]. По данным ряда многоцентровых исследований, в настоящее время на эту патологию приходится до 20 % населения развитых стран, а среди пациентов поликлинической помощи в нашей стране эти пациенты составляют около 60 % [3,11,19].

Как известно, депрессии встречаются не только при аффективных, но и при обширном спектре других психических расстройств: реакциях на тяжелый стресс, дегенеративно-дистрофических процессах головного мозга, аддикциях и т.д. [11,22,24] Важным является факт того, что клиническая разнородность (а порой, наоборот – феноменологическое сходство) депрессивных нарушений вызывает трудности в постановке диагноза, особенно при первичном обращении больного [4,5,17].

На сегодняшний день клинико-психопатологическое обследование и психометрические шкалы являются наиболее распространенными методами диагностики РДС [10,13]. Но, несмотря на многообразие и общепризнанность таких методик, они не могут исключать субъективности в трактовке состояния как со стороны самого больного, так и врача [14,18]. Все это требует разработки новых диагностических подходов, которые позволят внести объективную ясность в понимание аффективных нарушений и улучшить точность их диагностики [7,9,18].

В современной психиатрии сохраняется проблема разработки подходов к объективной диагностике психических расстройств (отсутствие свободного доступа к мозговым тканям, трудности в выделении специфических диагностических маркеров при использовании нейровизуализационных методов (ПЭТ, МРТ и т.п.) [2,6,12,21]. Несмотря на это, биологическая психиатрия направлена на комплексное использование всех доступных возможностей, которые могут позволить выделить реальные объективизирующие чувствительные и специфические биологические маркеры. Они включают в себя геномику, метаболомику, протеомику, липидомику и др. [4,15,16,25]. Особый интерес представляет динамика данных показателей на фоне лекарственной терапии, что может способствовать лучшему пониманию патогенеза этих психопатологических нарушений [11,20,23].

Материалы и методы.

Исследование проводилось на базе клиники психиатрии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в 2017-2019 гг. На первом этапе были отобраны 63 пациента мужского и женского пола согласно критериям включения в исследование (наличие расстройства депрессивного спектра легкой или умеренной степени, возраст до 60 лет, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании). Критериями исключения являлось наличие в анамнезе маниакальных симптомов, связь развития состояния с употреблением психоактивного вещества, признаки клинически значимой соматической или органической патологии ЦНС. Средний возраст обследуемых составил $31,7 \pm 8,9$ года.

В ходе исследования все пациенты были разделены на 2 группы:

1. Пациенты ($n=21$) с впервые выявленным депрессивным эпизодом (ДЭ) легкой и средней степени (F32.0 и F32.1 по МКБ-10). В эту группу входили лица с депрессивным настроением до уровня определяемого, как явно ненормальное для пациента, представленное почти ежедневно и захватывающее большую часть дня, которое в основном не зависело от ситуации и имело продолжительность не меньше двух недель, с отчетливым снижением интереса или удовольствия от деятельности, которая до этого была приятна для больного, а также снижением энергии и повышением утомляемости.

2. Пациенты ($n=42$) с невротическими депрессивными расстройствами (расстройствами адаптации (РА) по типу кратковременной (F43.20) и пролонгированной (F43.21) депрессивной реакции) с отчетливо выявленным и идентифицированным психотравмирующим (стрессовым) фактором (который не представлял собой необычный или катастрофический тип). Как правило, это были ситуации значительного изменения жизненной ситуации и (или) смены своего социального статуса. Развитие симптомов у этих лиц происходило в течение одного месяца после воздействия стрессора.

На втором этапе осуществлялась объективизация психопатологических депрессивных нарушений путем психометрической оценки выраженности тревоги и депрессии (шкалы депрессии и тревоги HADS, HARS, HRDS), а также лабораторных показателей (определение уровня кортизола, гомоцистеина, пролактина, витамина B₁₂, кортизола, IL-1 β , IL-6, фактора некроза опухолей TNF- α в сыворотке крови и серотонина тромбоцитов) у отобранных больных. Третьим этапом проводился окончательный анализ полученных результатов и формирование выводов исследования.

Основным методом исследования являлся клинико-психопатологический, который использовался для обследования всех пациентов. Для стандартизации диагностических данных использовались шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HRDS) и тревоги (HARS), а также госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale (HADS)).

Лабораторная часть исследования проводилась на базе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М.Никифорова».

рова МЧС России» (Санкт-Петербург). Исследование серотонина проводили методом иммуноферментного твердофазного анализа (ИФА) с помощью наборов реактивов (SerotoninELISA). Исследование гомоцистеина проводилось методом конкурентного твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Определение витамина B_{12} проводилось методом иммунохемилюминесцентного анализа, пролактина – электрохемилюминесцентного анализа (ECLIA). Исследование кортизола проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «СтероидИФА-кортизол». Определение IL-1 β , IL-6, TNF- α в сыворотке крови также методом иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы «R@D».

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием статистических программных пакетов «SPSS 17 для Windows» и «Microsoft Excel 2010». Данные были представлены в виде средних арифметических со стандартными квадратичными отклонениями ($m \pm \sigma$). Средние групповые значения, дисперсия результатов исследования, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения показателей были рассчитаны с помощью модуля «Описательная статистика». Значимость различий определяли с использованием непараметрических критериев: U-критерия Манна-Уитни, корреляционный анализ проводился методом Спирмена.

Результаты исследования.

Проведенное исследование показало, что феноменологически эмоциональные нарушения у пациентов с эндогенной депрессией (в структуре впервые выявленного депрессивного эпизода легкой и средней степени) отличались большей представленностью тоскливого аффекта (71,4 %) и «отсутствием побуждений к деятельности» (90,5 %), которые значимо реже встречались при невротических депрессивных реакциях (табл. 1). Также отмечалась тревожная симптоматика (61,9 %).

Нарушения когнитивной сферы в первой группе были представлены, в основном, трудностью сосредоточения внимания (38,1 %). Соматовегетативный компонент отличался преобладанием сенестопатических ощущений (42,9 %). Инсомнические проявления отмечались у 76,2 % и были представлены, преимущественно, постсомническими нарушениями (инициации сна).

В свою очередь, феноменологически невротические депрессивные расстройства в сфере эмоций определялись, преимущественно, пониженным настроением (как правило, не достигавшим степени тоскливого аффекта) - гипотимией (42,8 %) и умеренно выраженной тревогой (63,3 %).

Таблица 1

**Феноменологическая структура депрессивных нарушений
в группах обследованных, n (%)**

Жалобы	Группа		
	Депрессивный эпизод (n ₁ =21)	Невротическая депрессия (n ₂ =42)	p <
Снижение настроения	19 (90,5)	38 (90,3)	-
Тоскливый аффект	15 (71,4)*	12 (28,6)	0,01
Тревога	13 (61,9)	24 (57,1)	-
Отсутствие побуждений к деятельности	19 (90,5)*	20 (47,6)	0,05
Инсомнические нарушения	16 (76,2)	32 (76,2)	-
Повышенная утомляемость	12 (57,1)	22 (52,3)	-
Трудность сосредоточения внимания	8 (38,1)	15 (35,7)	-
Сенестопатические нарушения	9 (42,9 %)	17 (40,5)	-

Нарушения когнитивных функций были представлены трудностью сосредоточения внимания (35,7 %) и его рассеянностью (30,9 %). Соматовегетативная симптоматика проявлялась как полиморфные сенестопатические ощущения (чувства жжения, парестезий и т.д.) (40,4 %), изменений АД с тенденцией к повышению (57,1 %) и усиленного потоотделения (52,3 %). Инсомнические проявления были выявлены в (76,2 %) и представлены пре- и интрасомническими нарушениями.

В целом же результаты проведенного исследования показали (табл. 2), что общая феноменологическая структура у обследованных больных с невротической и эндогенной депрессией была примерно одинаковой. Значительные различия были выявлены у пациентов 1-й группы, в сравнении со 2-й, по показателям «тоскливый аффект» ($p < 0,01$) и «отсутствие побуждений к деятельности» ($p < 0,05$).

Важным являлся факт того, что проведение дифференциальной диагностики и вынесение диагностических заключений на основании оценки только феноменологических особенностей этих психических расстройств в большинстве случаев (55,6 %) всех наблюдений являлось достаточно затруднительным. В наибольшей степени это отмечалось у пациентов с демонстративными личностными особенностями при невротических депрессивных расстройствах. Такие пациенты, как правило, более ярко и утрированно представляли свои жалобы (особенно, при пролонгированном характере расстройства), что во многом было обусловлено механизмами «вторичной выгоды».

Также обращает на себя внимание факт того, что у 15 пациентов второй группы (37,5 %) при сохранении депрессивной симптоматики более полугода ($11,2 \pm 5,2$ мес) отмечалась нарастающая витализация психопатологических нарушений (появление субъективно ощущаемых циркадных колебаний аффекта, отдельных проявлений симпатикотонии и т.д.), что существенно затрудняло дифференциальную диагностику с эндогенной депрессивной симптоматикой.

При психометрической оценке было установлено (табл. 2), что у пациентов 1-й группы (с эндогенной депрессией) высокие показатели отдельных подшкал HADS (субъективной оценки состояния) свидетельствовали о выраженном уровне тревоги ($15,9 \pm 2,3$ балла) и депрессии ($16,4 \pm 2,8$ балла). В свою очередь, у больных с невротическими депрессивными расстройствами были выявлены умеренно выраженные показатели тревоги ($12,6 \pm 3,9$ балла) и депрессии ($13,8 \pm 3,2$ балла), которые, при этом, не имели значимых различий с группой эндогенных патологий.

Использование объективных психометрических шкал (врачебной оценки) депрессии (HDRS) и тревоги (HARS) Гамильтона выявило несколько иные показатели. Так, показатели депрессии в первой группе были значимо выше, чем во второй: $17,6 \pm 3,5$ и $12,4 \pm 2,7$ балла, соответственно ($p < 0,05$). При этом выраженность тревожной симптоматики значимых различий не имела $21,3 \pm 2,8$ и $19,2 \pm 3,5$ балла, $p > 0,05$).

Таблица 2

Показатели психометрических шкал в исследуемых группах (баллы)

Психометрические шкалы (подшкалы)	Группы больных		
	Эндогенные депрессивные расстройства ($n_1=21$)	Невротические депрессивные расстройства ($n_2=42$)	Значимость различий
HADS (тревога)	$15,9 \pm 2,3$	$13,6 \pm 3,9$	-
HADS (депрессия)	$16,4 \pm 2,8$	$14,1 \pm 3,2$	-
HDRS	$17,6 \pm 3,5^*$	$12,4 \pm 2,7$	$p < 0,05$
HARS	$21,3 \pm 2,8$	$19,2 \pm 3,5$	-

Таким образом, при проведении «традиционного» клинико-психопатологического и психометрического обследования пациенты, относящиеся к двум разным группам, во многом имели феноменологически схожую симптоматику (особенно, при затяжном характере невротических расстройств), что потребовало поиска дополнительных подходов к дифференциальной диагностике, направленных на максимальную объективизацию выраженности тревожных и депрессивных нарушений. Для этого в исследуемых

группах больных проводилась оценка представленных ранее биохимических и иммунологических показателей (табл. 3).

Было установлено, что среди больных с депрессивным эпизодом отмечалось значимое преобладание уровней кортизола ($466,2 \pm 76,4$ нмоль/л), интерлейкина IL-6 ($20690,1 \pm 1255,3$ пг/мл), фактора некроза опухолей ($1007,7 \pm 201,6$ пг/мл) ($p < 0,001$), а также витамина B₁₂ ($450,3 \pm 140,3$ пмоль/л) ($p < 0,05$).

В свою очередь, в группе пациентов с невротическими (связанными со стрессом) депрессивными психопатологическими нарушениями отмечалось значимое преобладание уровней интерлейкина IL-1b ($2927,7 \pm 1279,6$ пг/мл) ($p < 0,001$) и гомоцистеина ($16,5 \pm 11,4$ мкмоль/л) ($p < 0,05$).

Таблица 3

Результаты лабораторного исследования пациентов с депрессивными расстройствами разной этиологии

Лабораторные показатели	Группы больных		
	Эндогенные депрессивные расстройства (n=21)	Невротические депрессивные расстройства (n=42)	p <
Кортизол (нмоль/л)	466,2±76,4*	376,8±45,0	0,001
Тромбоцитарный серотонин (нг/млрд.кл.)	390,3±153,2	311,2±105,9	-
Гомоцистеин (мкмоль/л)	9,0±3,1	16,5±11,4*	0,05
Пролактин (мМЕ/л)	296,9±150,1	270,8±62,1	-
Витамин B ₁₂ (пмоль/л)	450,3±140,3*	342,2±100,1	0,05
IL-1b (пг/мл)	1844,3±1021,4	2927,7±1279,6*	0,001
IL-6 (пг/мл)	20690,1±1255,3*	10707,1±4387,3	0,001
TNFa (пг/мл)	1007,7±201,6*	336,7±59,8	0,001

Особый интерес представляет факт того, что между исследуемыми группами не было выявлено значимых различий уровня тромбоцитарного серотонина ($390,3 \pm 153,2$ и $311,2 \pm 105,9$, $p > 0,05$), что в определенной степени подтверждает изложенные в литературе данные о неоднозначности данного показателя при объективизации диагностики депрессивных нарушений.

В целом же, полученные результаты позволяют в перспективе разрабатывать математические дифференциально-диагностические модели, которые будут способствовать выявлению не только патогенетических механизмов расстройств депрессивного спектра, но и формировать клинико-лабораторные «кластеры» определенных психопатологических феноти-

пов в зависимости от преобладающей симптоматики (депрессивные, тревожно-депрессивные и т.д.).

Обсуждение.

Проведенное исследование показало, что в настоящее время клиническая дифференциальная диагностика впервые выявленных расстройств депрессивного спектра различной этиологии зачастую остается затруднительной, что отмечается в работах В.Н. Краснова (2011), F. Kobeissy et al. (2013), М.Маес (2013). При этом объективизация этих психопатологических нарушений с использованием психометрических шкал и известных лабораторных биомаркеров (в частности, кортизола и тромбоцитарного серотонина) не дает однозначного ответа [16].

Установлено, что оценка иммунологических показателей (уровней провоспалительных цитокинов – IL-6, TNF α) может в будущем способствовать решению данной проблемы при создании математических дифференциально-диагностических моделей депрессивных расстройств, разрабатываемых в отношении отдельных феноменологических подтипов РДС. Полученные результаты подтверждают данные, представленные в работах А.С.Крижановского и соавт. (2017), N. Muller (2014).

Заключение.

Таким образом, разработка новых подходов к объективной диагностике депрессивных расстройств (особенно – впервые выявленных) остается актуальной проблемой современной клинической психиатрии. При этом выборочное использование отдельных биологических маркеров (биохимических, метаболических, иммунологических и т.д.) является малоинформативным, что требует их комплексной оценки. Применение такого подхода может способствовать не только повышению точности диагностики психических расстройств, но и разработке новых подходов к их лечению.

Литература.

1. Антропов, Ю.А. Основы диагностики психических расстройств / Ю.А. Антропов, А.Ю. Антропов, Н.Г. Незнанов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 384 с.
2. Горобец, Л.Н. Секретция пролактина и периферических половых гормонов у больных с первым эпизодом шизофрении / Л.Н.Горобец, М.И.Матросова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2010. - Т. 110, № 5. - С. 17–22.
3. Гуляева, Н.В. Пластичность мозга и коннектопатии: механизмы коморбидности неврологических заболеваний и депрессии / Н.В. Гуляева // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2016. – № 11. – С. 157–162.
4. Гурович, И.Я. К пониманию биомаркеров психических расстройств / И.Я. Гурович, М.Г. Узбеков // Соц. и клин. психиатр. – 2015. – Т. 25, № 3. – С.80–83.

5. Дубинина, Е.Е. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии / Е.Е.Дубинина, Г.Э.Мазо, Л.В.Щедрина // Психическое здоровье. - 2017. – Т. 15, № 7 (134). – С. 26-27.
6. Зозуля, С.А. Особенности состояния иммунной системы при эндогенных психических заболеваниях с выраженными аффективными расстройствами / С.А.Зозуля, Т.М.Сирыченко, В.Г.Каледа, А.М.Дупин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т.111:12. – С.63-67.
7. Ключник, Т.П. Иммунологические реакции при различных формах психической патологии / Т.П. Ключник, Т.М.Сирыченко, З.В.Сарманова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т.109:4. – С.55-58.
8. Краснов, В.Н. Расстройства аффективного спектра / В.Н. Краснов. – М.: Практическая медицина, 2011. – 432 с.
9. Крижановский, А.С. Роль нейроэндокринных показателей в формировании терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве / А.С.Крижановский, Л.В.Щедрина, Е.Е.Дубинина, Г.Э.Мазо // Психическое здоровье. - 2017. – Т. 15, № 4 (131). – С. 10-16.
10. Подопрigора, М.Г. Метод пиктополиграфии как способ объективации результатов психодиагностических исследований / М.Г. Подопрigора, А.Д. Тытарь // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 5. – С.212–216.
11. Тиганов, А.С. Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии / А.С. Тиганов и [др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, №11. – С. 65-72.
12. Узбекиов, М.Г. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода / М.Г.Узбекиов, И.Я.Гурович, С.А.Иванова // Социальная и клиническая психиатрия. - 2016. - Т. 26, № 1. - С. 77-95.
13. Шамрей В.К. Перспективы объективного мониторинга и прогноза психического здоровья военнослужащих / В.К.Шамрей, А.А. Марченко, Е.С.Курасов, А.В.Лобачев // Доктор.Ру. - 2018. - № 1 (145). - С.27-33.
14. Шамрей, В.К.Современные подходы к объективизации диагностики психических расстройств / В.К.Шамрей, А.А.Марченко, Е.С.Курасов // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2018. - № 4 (64). - С. 38-44.
15. Aston, J. Hyperprolactinemia in early psychosis – non only due to antipsychotics / J.Aston, E.Rechsteiner, N.Bull [et al.] // Progress NeuroPsychopharm. & Biol. Psychiatry. – 2010. – Vol. 14. - P. 1342–1344.
16. Audhya, T. Correlation of serotonin levels in CSF, platelets, plasma, and urine / T. Audhya, J.B.Adams, L. Johansen // BiochimBiophysActa. – 2012. – Vol. 1820. – P.1496-1501.
17. Cuthbert, B.N. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology / B.N. Cuthbert // World Psychiatry. – 2014. – Vol. 13. – P. 28–35.

18. Insel, T. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders / Insel T., Cuthbert B., Garvey M. [et al.] // Am. J. Psychiatry. - 2010. - Vol. 167. - P. 748-751.
19. Hicks, M.H. Mental Health Screening and Coordination Of Care For Soldiers Deployed To Iraq And Afghanistan / M.H. Hicks // Am. J. Psychiatr. - 2011. - Vol.168, № 4. - P. 341-343.
20. Kobeissy, F. Biomarkers in psychiatry: how close are we? / F.Kobeissy, A.Alawieh, S.Mondello, R.-M.Boustany // Frontiers in Psychiatry. - 2013. - Vol. 3. - P. 114-115.
21. Madhusoodanan, S. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review / S.Madhusoodanan, S.Parida, C.Jimenez // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. - 2010. - Vol. 25, N 4. - P. 281-297.
22. Maes, M. Increased autoimmune responses against auto-epitopes modified by oxidative and nitrosative damage in depression: implications for the pathways to chronic depression and neuroprogression / M.Maes, M.Kubera, I.Mihailova [et al.] // J Affect Disord. - 2013. - Vol.149(1-3). - P.23-29.
23. Monroe, S.M. Life stress, the «kindling» hypothesis, and the recurrence of depression: consideration from a life stress perspective / S.M.Monroe, K.L. Harkness // Psychol. Rev. - 2005. - Vol. 112. - P.417-445.
24. Muller, N. Immunology of major depression / N.Muller // Neuroimmunomodulation. - 2014 - Vol.21(2-3). - P.123-130.
25. Thome, J. et al. Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD / Thome, J. [et al.] // World J. Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 13, N 5. P. 379-400.
26. Torres, I.J. Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode / Torres I.J. [et al.] // J. Clin. Psychiatry. 2010. Vol. 71. P.1234-1242.

Сведения об авторах:

Шамрей Владислав Казимирович – доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой психиатрии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова»

Курасов Евгений Сергеевич – доктор медицинских наук профессор, профессор кафедры психиатрии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова»

Зобин Яков Сергеевич – клинический ординатор кафедры психиатрии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова»

Стратегия аугментации как один из видов комбинированной терапии у больных с депрессивными расстройствами (литий и тиреоидные гормоны)

Мазо Г.Э.¹, Горобец Л.Н.²

¹ ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

² Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «НМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Введение

Широкая распространенность и многообразие депрессивных расстройств, как можно судить по многочисленным публикациям вызывают повышенный интерес у исследователей не только с точки зрения изучения их психопатологии, систематики и этиопатогенетических основ [4,8,25]. Вместе с тем, центральной проблемой на протяжении многих лет по-прежнему остаются способы терапевтической коррекции депрессий. Еще до внедрения в психиатрическую практику тимоаналептических препаратов на основании имеющихся на тот момент данных о нарушениях гипоталамо-гипофизарной регуляции, особенностях биохимического метаболизма и иммунологической реактивности у больных с аффективной патологией предлагалось использование ряда средств и нефармакологических методов, которые могли оказаться эффективными в отношении терапии депрессивных расстройств. В качестве монотерапии в этом контексте использовались гормональные препараты гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (ГГТ-ось), половые гормоны, вазопрессин, бета-эндорфин, L-дофа, фенилаланин, тирозин, L-троптофан, α - и β -адреноблокаторы, рубидий, цезий, литий, β -стимуляторы, сукцинат натрия, левомизол, также методы иглорефлексотерапии и депривации сна и др. Как показала практика, эффективность монотерапии указанными препаратами и методами оставалась весьма проблематичной не в последнюю очередь, в связи с большим количеством их побочных эффектов, а применение нефармакологических методов лечения оказывалось эффективным только в незначительном числе случаев [1,2]

С началом эры «классической» психофармакотерапии депрессий применение вышеуказанных препаратов на определенное время отошло на задний план и уже казалось, что оно не имеет перспектив. Однако современная реальность опровергла это предположение.

Не вызывает сомнений тот факт, что в настоящее время основным терапевтическим подходом для лечения больных с депрессиями является применение антидепрессантов различных классов. Вместе с тем, по данным

многочисленных исследований их эффективность составляет только около 30% [4,30,25,47,51].

В связи с этим обстоятельством, основным терапевтическим трендом последних лет является целесообразность комбинированного применения фармакотерапии у больных с депрессивными расстройствами. Особенно актуален этот подход прежде всего в отношении терапевтически резистентных депрессий. Одним из видов комбинированной терапии депрессий является аугментация.

Стратегия аугментации

Несмотря на то, что в последнее время часто говорят о появлении большого интереса исследователей к аугментации действия антидепрессантов, этот метод терапии давно и активно исследовался и получил большое распространение в практике врачей психиатров [4]. Стратегия аугментация подразумевает добавление другого вещества, которое само по себе не используется в качестве специфического препарата для лечения депрессии, но способно усилить ответ на принимаемый антидепрессант. В настоящее время изучается большое количество препаратов с различным механизмом действия, которые потенциально могут быть использованы в качестве веществ, потенцирующих действие антидепрессантов. Как видно из табл. 1, аугментацию в зависимости от используемого препарата или метода подразделяют на фармакологическую, гормональную и нефармакологическую.

Разделение между фармакологической и гормональной аугментацией является в определенной мере условным. Хотя авторы такого подхода к дефиниции аугментационных подходов и предлагают выделение смешанной аугментации, но, на наш взгляд, эта группа существенно шире [4]. Так, карбонат лития является не только стабилизатором настроения, но и тиреостатическим препаратом. Таким образом, его применение можно рассматривать и как фармакологическую, и как гормональную аугментацию. Это же относится и к бромокriptину, который способствует снижению уровня пролактина – гормона, влияющего на аффективный статус пациентов [3].

Табл. 1.

Стратегии биологического лечения пациентов с «большой депрессией» с неполным ответом и с его отсутствием (Bauer M. et al., 2002). [15]

Стратегия лечения	Механизм/классификация препарата
Фармакологическая аугментация	
Литий	Стабилизатор настроения
Вальпроат, карбамазепин	Антиконвульсант/стабилизатор настроения
Пиндолол	Антагонист 5-HT 1A-ауторецепторов, блокатор бета-рецепторов
Буспирон	Агонист 5-HT 1A и D ₂ -рецепторов
Стимуляторы	Ингибция выброса и обратного захвата дофамина и норадреналина
Бромокриптин	Агонист дофамина (D ₂)
Перголид	Агонист дофамина (D ₁ /D ₂)
Резерпин	Ингибитор обратного захвата биогенных аминов
Оланзапин, рisperидон	Антипсихотик
	Антагонизм 5-HT ₂
Гормональная аугментация	
T ₃	Тиреоидный гормон
T ₄	Тиреоидный гормон
Эстрогены (только для женщин)	Стероидный гормон яичников
Дегидроэпиандростерон (DHEA)	Андрогенный гормон надпочечников
Смешанные	
Кетоконазол, метирапон	Периферическая супрессия кортизола
L-триптофан	Незаменимая аминокислота, предшественник 5-HT
Нефармакологическая аугментация ЭСТ	
Транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS)	Электрическая стимуляция, вызывающая эпилептиформные приступы в мозге Неинвазивная стимуляция коры головного мозга
Вагусная стимуляция (VNS)	Автономные сигналы, адресованные лимбической и кортикальной функциям

В настоящее время наиболее обоснованными являются аугментационные подходы с использованием лития, тиреоидных гормонов и антипсихотиков второго поколения (АВП) [64,68]. Остальные фармакологические и гормональные препараты тестируются для использования с этой целью, а

их широкое применение в лечебной практике проблематично, т.к. нет обоснованной точки зрения о соотношении рисков и пользы. В данном обзоре мы остановимся на проблеме аугментации лития и тиреоидных гормонов.

Применение карбоната лития для аугментации действия антидепрессантов у пациентов с депрессивным расстройством

Применение карбоната лития для терапии депрессивных состояний используется в течение многих лет. Первоначально карбонат литий был известен как препарат, обладающий тиреостатической активностью, и использовался в эндокринологии для терапии легких форм гипертиреоза. В 1949 г. австралийский врач Джон Кейд продемонстрировал, что назначение лития вызвало снотворный эффект у больных с маниакальным синдромом. Изучение эффективности карбоната лития как препарата обладающего противорезистентной активностью началось с 1968 г., когда было проведено открытое исследование, в которое было включено 24 биполярных пациента [67]. В последнее десятилетие, несмотря на появление АВП и широкое использование антиконвульсантов, карбонат лития остается приоритетным у пациентов с биполярным расстройством, причем установлен его антимааниакальный, антидепрессивный и противорецидивный эффекты [10,58,66].

Применение лития при монополярной депрессии в сочетании с антидепрессантами впервые было описано de Montigny С. в 1981 г. В настоящее время назначение карбоната лития наряду с АВП для аугментации действия антидепрессантов у пациентов с терапевтически резистентными депрессиями рассматривается как метод лечения, имеющий широкое распространение в клинической практике и убедительную доказательную базу, соответствующую первому уровню доказательности [16,18,28,43]. Эти рекомендации в основном основаны на мета-аналитических результатах сопоставимых размеров эффекта АВП, лития и плацебо: объединенная разница ответов (по сравнению с плацебо) составила 20,7% для лития [49] и 14,4% для АВП [48].

Вместе с тем, необходимо отметить, что трудности оценки ряда сопоставляемых параметров были сопряжены с неоднородностью анализируемого материала. Во-первых, размеры эффектов для АВП были основаны на большом размере выборки ($N=16$, $n=3480$) по сравнению с литием ($N=9$, $n=237$) [48,49]. Во-вторых, клинические испытания, рассматривающие АВП, в основном характеризовались более высоким методологическим качеством, чем те, которые оценивали свойства лития. В-третьих, в большинстве исследований для оценки аугментации лития в качестве антидепрессантов в основном использовались трициклические антидепрессанты (ТЦА), в то время как по АВП-аугментации – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадренергические и специфические серотонинергические (НаССА) антидепрессанты. Тем не менее, степень эффекта была эквивалентна для обоих классов антидепрессантов,

что способствовало распространенному предположению о том, что литий предпочтительно эффективен в сочетании с ТЦА [49].

Кроме того была обнаружена незначительная тенденция, предполагающая приоритет в назначение ТЦА в сочетании с литием (16,13%) по сравнению с АВП (6,29%). С другой стороны, обратная тенденция присутствовала для СИОЗС, которые были чаще назначаемыми вместе с АВП (32,39%), чем препараты лития (9,68%) [49].

Определенный интерес представляют данные метаанализов Bauer M. et al. (2014), Nelson J.C. et al. (2014) в отношении случаев резистентности к терапии при лечении большого депрессивного расстройства (БДР), которые предполагают эффективную аугментацию помимо АВП, препаратами лития [20,48]. Поскольку обе стратегии аугментации – как АВП, так и литием последовательно рекомендованы в качестве руководящих принципов лечения при резистентных случаях БДР [19], возникает вопрос, какие факторы могут повлиять на решение клиницистов использовать либо АВП, либо препараты лития в качестве добавочного терапевтического средства. Ответы на эти вопросы, в частности, были получены в ряде исследований последних лет.

Так, в рамках европейского мультицентрового исследования Dold M., Bartova L. (2018), где сравнивались переменные, связанные с применением аугментации основного лечения АВП и препаратами лития при фармакотерапии БДР, получены данные о том, что только высокая степень выраженности депрессивной симптоматики послужила предиктором для выбора в качестве аугментации АВП нежели препаратами лития. Только 8,9% на пациентов получали литий как аугментирующее средство, и в клинической практике аугментация АВП была явно предпочтительнее добавления препаратов лития [29]. Подобные данные были представлены в более раннем мультицентровом натуралистическом исследовании (n=1044) Seemuller et al. (2010) [59], оценивавших данные, полученные в 12-ти психиатрических больницах Германии. Вероятно, использование препаратов лития в повседневной клинической практике, как считают авторы, ограничено требованием непрерывного определения его уровня в плазме и в связи с ожиданием серьезных побочных эффектов. Это предположение главным образом основано на выводах, представленных STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression – Последовательные альтернативы лечения по ослаблению проявлений депрессии), в котором литий был признан значительно чаще связанным с побочными эффектами и характеризовался более высокой скоростью истощения (attrition rate), чем трийодтиронин (T_3) [50].

В другом систематическом обзоре и мета-анализе с целью поиска и количественной оценки психологических и фармакологических доказательств целесообразных аугментирующих вмешательств при терапевтически резистентных депрессиях (ТРД), проведенные Strawbridge R., Carter B. (2018) [63], включающем только рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) не менее 10 участников и по меньшей мере один курс

терапии и исключают пациентов с психотическими проявлениями или биполярной депрессией, получены следующие результаты.

Мета-аналитические оценки эффектов лечения для резистентных и нерезистентных депрессий в отличие от анализа только ТРД, проведенного Cipriani A. et al. (2018) [25], определили более 500 двойных слепых рандомизированных исследований антидепрессивной монотерапии для монополярных депрессивных расстройств (МДР) (в отличие от 28, которые найдены для терапии только ТРД) обнаружили, что она значительно более эффективна, чем плацебо. Еще в одном мета-анализе улучшения при фармакологическом лечении депрессии, не реагирующей на один или несколько антидепрессантов, сообщено о сопоставимых побочных эффектах АВП и лития [68]. Доказательства при этом менее достоверны (часто оценивались в открытых исследованиях) [18,32,57], но перспективны для лития. Всемирная федерация обществ биологической психиатрии Форсе рекомендует использовать литий в качестве опции первой линии для ТРД и кветиапина или арипипразола в качестве альтернативы. Было найдено только одно рандомизированное исследование кветиапина для настоящего обзора, в котором он признан не уступающим литию [19]. Авторы приходят к выводу, что для более взвешенных оценок требуется анализ большего количества сопоставимых исследований.

Только при использовании менее строгих критериев ТРД было возможным проведение сетевого мета-анализа. В 2015 г. Zhou X., Ravindran A.V., Qin B. et al. сообщили о значительной эффективности в качестве аугментирующих средств кветиапина, арипипразола, лития и гормонов щитовидной железы по сравнению с плацебо [68].

Эффекты лития в сочетании с антидепрессантами подробно изучены в экспериментах на животных и в ходе клинических исследований. Вместе с тем, несмотря на значительное количество работ в этом направлении, в настоящее время точный механизм действия солей лития остается неизвестным [31,60]. Основные нейробиологические эффекты лития приведены в табл. 2.

Аугментационное влияние лития на антидепрессанты в большей степени связывают с серотониновой трансмиссией. Установлено, что присоединение лития вызывает значительное ее повышение [61]. Но этот эффект является краткосрочным и не сохраняется при длительном введении препарата.

Кроме того, выявлено существенное влияние лития на гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальную систему, заключающееся в увеличении продукции кортизола и АКТГ. В последнее время много внимания уделяется изучению тонких механизмов подобных эффектов. Предполагается, что литий воздействует на нейротрансдукцию на различных уровнях, в частности, действует на рецепторном уровне, на уровне системы вторичных посредников, через систему протеинкиназы С, а также непосредственно на экспрессию генов. Одна из последних находок – выраженное увеличение под

воздействием лития уровня нейропротективного протеина, обуславливающее защиту нейронов от проапоптотических стимулов [24]. Эти данные были получены в эксперименте на животных, а их значение при использовании лития для терапии депрессии предстоит еще уточнить.

Табл. 2.

Краткое описание основных нейробиологических эффектов лития.

Система	Эффект лития
Функция - α НТ	Существенное повышение
Функция ацетилхолинэстеразы	Существенное повышение
Функция натрия	Повышение
Функция дофамина	Снижение
Функция ГАМК	Повышение
Инозитол	Снижение
сАМР	Снижение
Протеинкиназа С	Снижение
Гликоген-синтаза-киназа	Существенное повышение
Мозговой нейротрофический фактор	Повышение
Проапоптотные белки (р α ѳ, BAX)	Снижение

Ferrier N., Ferrier L.J., Macritchie K.A., 2006[31].

В более ранних исследованиях применения лития для аугментации антидепрессантов была отмечена высокая скорость наступления антидепрессивного эффекта. Авторы неконтролируемых испытаний сообщали о том, что у 60–70% пациентов после добавления лития к антидепрессантам быстро (в пределах 48–72 час.) проявлялось тимоаналептическое действие. Это позволило авторам говорить о «стартер-эффекте», связанным с добавлением лития [27]. Данные двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний подтверждают эффективность лития, но результаты о скорости терапевтического эффекта не столь оптимистичны. Примерно, у 40–50 % больных депрессией начало его действия более постепенное, на протяжении 2–3 недель [26].

В научной литературе имеются исследования, авторы которых ставили задачу найти клинические предикторы успешного ответа на аугментацию литием. С этой целью изучалось большое количество клинических показателей. При анализе полученных результатов обращает внимание их противоречивость. Вероятно, это связано с погрешностями в дизайне, т.к. большинство работ в этом направлении являются ретроспективным анализом. Такой дизайн не дает возможность использования психометрических шкал,

и ответ на терапию оценивается по отчету пациентов, или на основании только клинических наблюдений.

Наибольшая зависимость ответа на терапию была связана с тяжестью депрессивного состояния. Это относится как к выраженности депрессии, так и к количеству перенесенных депрессивных фаз. При большей выраженности депрессии увеличивается вероятность положительного терапевтического ответа на добавление к терапии антидепрессантами лития [22,46]. В исследовании Dold M., Bartova L. (2018) [29], напротив, только высокая степень выраженности депрессивной симптоматики послужила предиктором для выбора в качестве аугментации АВП нежелю препаратами лития. Также имеются данные, свидетельствующие, что пациенты, перенесшие более 3 депрессивных эпизодов лучше реагируют на аугментацию литием [65], как и пациенты с суицидальным риском [32].

Из клинических особенностей депрессивного статуса обращают внимание на такие показатели, как снижение веса в течение депрессивной фазы и психомоторная заторможенность, которые предлагают рассматривать в качестве предикторов хорошего терапевтического ответа [11].

Была предложена гипотеза о зависимости терапевтической чувствительности от состояния тиреоидного статуса [40]. Обоснованием для этих исследований служат данные о тиреостатической активности солей лития. Но прицельно этот вопрос изучался на малых группах пациентов с патологией щитовидной железы, что не дает возможности сделать убедительных выводов [22].

Конечно, понятен и интерес исследований к оценке влияния на терапевтический ответ аугментации литием полярности заболевания. В ряде работ было показано, что на присоединение лития существенно лучше реагируют пациенты с биполярной депрессией [10,58,65].

Концентрация лития в плазме крови, необходимая для получения антидепрессивного эффекта у терапевтически резистентных пациентов, точно не установлена, но как правило адекватными считаются концентрации 0,5–0,8 ммоль/л. Обычно лечение литием лучше всего начинать с низкой дозы, например 200–400 мг в сутки, особенно если пациенты принимают серотонинергические антидепрессанты, например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО).

Основные проблемы аугментации литием связаны с его побочными эффектами, которые могут ограничивать применение этого метода противорезистентной терапии. Литий имеет узкий терапевтический индекс и вызывает много побочных эффектов, причем они могут развиваться как на фоне повышенной концентрации лития в крови, так и при нормальном ее значении [31]. В табл. 3 приведены основные побочные эффекты, связанные с приемом солей лития, и их связь с концентрацией лития в крови.

Табл. 3.

Побочные эффекты, связанные с приемом солей лития

Ранние (1-14 дней)	Среднесрочные (14-365 дней)	Поздние (>365 дней)
<i>Связанные с высокой концентрацией лития ($\geq 0,8$ ммоль/л)</i>		
Желудочно-кишечные: отсутствие аппетита, неприятный вкус во рту, диарея	Желудочно-кишечные: рвота, сухость во рту Почечные: полиурия, нефрогенный несахарный диабет Неврологические: тремор Сердечные: инверсия Т-зубца на ЭКГ, дизрит- мия Кожные: усугубление течения кожных заболева- ний, например, псориаза	Когнитивные: замедлен- ная реакция, нарушение памяти Почечные: почечная недостаточность Неврологические: мио- патия, атаксия
<i>Не связанные с высокой концентрацией лития</i>		
Щитовидная железа: снижение уровня Т ₄ (пре- ходящее)	Щитовидная железа: не- токсический зоб, гипоти- реоз, гипертиреоз (редко) Желудочно-кишечные: стойкая умеренно выра- женная диарея Гематологические: лейкоцитоз Неврологические: слабость	Обменные: увеличение массы тела

Ferrier N., Ferrier L.J., Macritchie K.A., 2006[31].

Именно поэтому перед назначением лития и процессе терапии этим препаратом необходимо тщательное наблюдение за соматическим состоянием пациента.

При назначении солей лития или при наращивании доз препарата имеется опасность развития литиевой интоксикации, которая может проявляться следующей симптоматикой: тошнота, диарея, расплывчатость зрительных

образов, полиурия, головокружение, мелкокоразмашистое дрожание в покое, мышечная слабость или сонливость. Мозжечковые симптомы являются главным признаком нейротоксического действия лития. По мере увеличения степени тяжести возможны паркинсонизм и хорея, что свидетельствует о вовлечении базальных ганглиев. Может развиваться состояние спутанности, затемнение в глазах, фасцикуляции, гиперрефлексия, недержание мочи и кала, гипернатриемия. Изменения на электрокардиограмме могут проявляться в форме синусовой и узловой брадикардии и блокады сердца. Нарушение сознания, судорожные припадки и кома могут закончиться смертью. К факторам, предрасполагающим к токсическому действию лития при фиксированной дозе, относятся перенесенная в прошлом черепно-мозговая травма и такие соматические заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и врожденная сердечная недостаточность. К факторам риска относятся и сочетанная терапия, вызывающая взаимодействие лекарственных препаратов, предрасполагающее к повышению концентрации лития. К ним относятся препараты, вызывающие гипонатриемию и снижение клиренса лития, например фуросемид, тиазидные диуретики и некоторые антидепрессанты.

Пациенты с подозрением на интоксикацию литием подлежат наблюдению минимум в течение 24 часов. Следует отменить литий или снизить его дозу. Необходимо немедленно проверить концентрацию лития, а затем проверять каждые 6–12 часов в зависимости от клинических проявлений. Диагноз интоксикации литием ставят на основе клинической симптоматики. Терапевтическая концентрация не исключает интоксикации. В умеренно выраженных случаях необходимо уделять внимание контролю гидратации, водно-электролитного баланса и электрокардиограммы. В более тяжелых случаях следует рассматривать вопрос о проведении гемодиализа: следует назначать его в случае, если концентрация лития в сыворотке крови выше 3 ммоль/л, если развивается кома или шок или когда защитные меры оказались безуспешными. Важно наблюдать за динамикой симптомов во времени. Для достижения клинического улучшения может потребоваться до трех недель [31].

При назначении лития врачи должны проявлять бдительность относительно риска развития почечной недостаточности у пациентов. Пациенты, длительно получающие лечение, могут страдать прогрессирующим нарушением концентрационной функции почек, имеющим необратимый характер после прекращения лечения. Предполагается, что это нарушение обусловлено необратимым основным повреждением почек, а не нефрогенным несахарным диабетом. Опубликованы сведения о корреляции нарушения концентрационной функции почек с длительностью лечения литием. [62]. Не исключена связь между этим функциональным нарушением и хронической интерстициальной нефропатией [35,62].

При назначении солей лития необходимо обращать внимание на функцию щитовидной железы. Гипотиреоз – частая проблема, встречающаяся

у пациентов, получающих терапию солями лития. Специальные исследования, направленные на изучения этой проблемы свидетельствуют о том, что у 8–10% из этой категории больных регистрируется гипотиреоз, а у 25% – субклинический гипотиреоз [42,44]. Некоторые авторы считают, что субклинический гипотиреоз в повседневной врачебной практике у этой группы пациентов встречается чаще, но отсутствие клинических признаков ведет к низкой выявляемости этого заболевания. У 50% больных на фоне приема солей лития регистрируется зоб [52]. Именно поэтому на фоне приема солей лития необходимо регулярно обследовать щитовидную железу, включая проведение УЗИ. [17,62].

Не исключается влияние тиреоидной патологии на фоне приема солей лития и на ход терапевтического процесса. Имеются исследования, авторы которых предполагают, что развитие гипотиреоза может определять в дальнейшем ухудшение течения аффективного расстройства и развитие терапевтической резистентности) [41,42].

В современной литературе крайне мало исследований, нацеленных на выделение пациентов, составляющих группу риска развития патологии щитовидной железы на фоне назначения солей лития. Длительность приема солей лития – один из факторов, на которые обращают внимание все исследователи. Кроме этого, в группу риска входят женщины старше 40 лет [41], пациенты, у которых регистрировались нарушения тиреоидного статуса до назначения солей лития или родственники которых страдают заболеванием щитовидной железы [52].

Тиреоидные гормоны для аугментации антидепрессантов

Один из основных методов гормональной аугментации – это добавление к антидепрессанту одного из тиреоидных гормонов – 3-йодтиронина (T_3) или тироксина (T_4). Основанием для изучения этого метода служили данные о связи нарушений функции щитовидной железы и депрессии. Известно, что субклиническая, а иногда и клиническая депрессия – одно из частых проявлений гипотиреоза. Назначение тиреоидных гормонов (T_3 и T_4) улучшает эмоциональный статус и когнитивные функции у этой группы пациентов [23].

Большое количество пациентов с депрессивным расстройством имеют субклинические нарушения функции щитовидной железы, которые могут негативно влиять на терапевтическую чувствительность при назначении антидепрессантов [33]. Причем в исследовании с использованием СИОЗС показано, что при коррекции субклинического гипотиреоза улучшается и чувствительность к антидепрессантам [33]. Однако влияние нарушения функции щитовидной железы на формирование терапевтически резистентных депрессивных состояний в ряде исследований ставится под сомнение [37,39].

Потенциальный механизм действия тиреоидных гормонов при резистентной депрессии остается не до конца изученным. Имеются данные,

подтвержденные в экспериментах на животных [56], что применение гормонов щитовидной железы способствует снижению активности аутоингибиторных 5-HT1A-рецепторов, а, следовательно, увеличению высвобождения серотонина в корковых структурах. Известно, что гормоны щитовидной железы выполняют важную роль в регулировании деятельности центральной норадренергической системы, влияние которой также может усиливать антидепрессивную активность. Кроме того, предполагается, что трийодтиронин может действовать как сотрансмиттер норадреналина в адренергических структурах нервной системы [34].

Тиреоидные гормоны используются для лечения пациентов с депрессией, но большее количество исследований направлено на применение с этой целью T_3 . При этом изучаются два основных направления:

- стратегия акселерации, когда T_3 используют у пациентов, не имеющих данных о терапевтической резистентности к антидепрессантам. T_3 назначают на начальной стадии антидепрессивной терапии для ускорения терапевтического ответа;

- стратегия аугментации, когда T_3 назначают пациентам, продемонстрировавшим резистентность к антидепрессантам, т.е. получившим адекватный по длительности курс антидепрессивной терапии.

Стратегия акселерации действия антидепрессантов тиреотропными гормонами изучается достаточно давно. Известно, что сокращение сроков наступления терапевтического ответа – важный терапевтический фактор, способствующий уменьшению страданий пациента, влияющий на приверженность пациентов к лечению, а также на качество формирования ремиссии. Кроме того, такой подход можно рассматривать как профилактические меры, направленные на уменьшение риска формирования терапевтически резистентных депрессий.

Данные о влиянии тиреоидных гормонов на скорость наступления терапевтического ответа при использовании трициклических антидепрессантов впервые были опубликованы в конце 60-х годов прошлого столетия [54]. Но в дальнейшем этому вопросу было посвящено не так много внимания. Авторам метаобзора научных исследований, посвященных этой тематике за последние 30 лет, удалось обнаружить только 6 работ, включающих 125 пациентов [9]. Причем, большинство из исследований были проведены в период с 1969 по 1974 гг. Анализ этих исследований показал явное преимущество T_3 перед плацебо по скорости наступления терапевтического ответа. В большинстве исследований терапевтический эффект регистрировался в период 1–3 недели после добавления к терапии антидепрессантами T_3 . Кроме этого, были получены данные, что метод акселерации действия антидепрессантов более успешен у женщин.

Данные метаанализа, безусловно, вызывают интерес к возможности на ранних сроках терапии акселерации действия антидепрессантов с помощью добавления тиреоидных гормонов. Однако сами авторы проявляют сдержанность в оценке такой тактики ведения больных. В первую очередь

это связано с тем, что все включенные в анализ исследования были проведены на малом количестве пациентов. Кроме этого, лабораторная оценка тиреоидного статуса пациентов не была предусмотрена в большинстве исследований. Неясным остается вопрос, какова длительность приема T_3 , т.к. одни авторы считают, что достаточно 1–2-х недель, другие предполагают более длительные сроки – вплоть до достижения полной ремиссии.

По нашему мнению, целесообразность использования стратегии акселерации действия антидепрессантов тиреоидными гормонами является весьма спорной. В первую очередь это связано с возможными побочными эффектами, которые сопряжены с использованием тиреоидных гормонов. В настоящее время нет данных, свидетельствующих о влиянии короткого курса тиреоидных гормонов на дальнейшее течение заболевания, качество и продолжительность ремиссии. Вероятно, этот метод может применяться для профилактики терапевтической резистентности только в случае обоснованного выделения группы пациентов, у которых его использование может иметь явные преимущества.

Использование T_3 для аугментации действия антидепрессантов у пациентов с терапевтически резистентными депрессиями рекомендуется в большинстве алгоритмов по ведению пациентов с ТРД и имеет доказательную базу. Это относится в большей степени к аугментации действия трициклических антидепрессантов T_3 . В период с 1966 по 1985 гг. было опубликовано 8 проспективных исследований (4 из которых двойные слепые плацебо-контролируемые), в которых проанализировано 292 пациента с терапевтически резистентными депрессиями. У всех пациентов был зарегистрирован эутиреоидный статус. Проведенный метаанализ показал преимущество T_3 перед плацебо при присоединении к трициклическим антидепрессантам [13]. Но необходимо отметить, что когда в метаанализ включались только двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, преимущество T_3 -аугментации было не столь явным, и в этом случае можно говорить о вероятном терапевтическом потенциале этого метода терапии.

Убедительных данных о целесообразности T_3 -аугментации действия СИОЗС у пациентов с терапевтически резистентными депрессиями пока нет. Позитивные результаты регистрировались в открытых исследованиях. Так, использование в течение 3 недель T_3 в дозе 25–50 мкг позволило получить положительный эффект у 10 из 25 пациентов, резистентных к СИОЗС [8]. Причем наиболее часто положительные результаты регистрировались у женщин.

Наиболее убедительно с точки зрения доказательной медицины исследование STAR*D [50], в котором проводилось сравнение эффективности лития и T_3 для аугментации действия СИОЗС. Такая рандомизация была проведена 142 пациентам на третьем этапе терапии, т.е. тем, кто не достиг ремиссии после двух адекватных терапевтических курсов. Продолжительность терапии составляла 14 недель, литий использовался в дозе до 900 мг

в сутки, а T_3 – 50 мкг в сутки. Статистически значимых различий между двумя изучаемыми аугментационными стратегиями зарегистрировано не было. При использовании T_3 ремиссии достигли 24,7% пациентов, а лития – 15,9%. Возможно, недостатком данного исследования является отсутствие контроля плацебо, однако сравнительные результаты эффективности T_3 с солями лития косвенно свидетельствуют о терапевтическом потенциале данной комбинации.

Но в плацебо-контролируемом исследовании, в котором изучалась аугментация T_3 пароксетина, никакого преимущества T_3 перед плацебо зарегистрировано не было [12]. Интересно, что различий в эффективности у мужчин и женщин не зарегистрировано. Анализируя результаты, авторы предполагают, что они связаны с проведением тщательного отбора пациентов, исключающего включение больных с субклиническими формами гипотиреоза. Таким образом, это ставит под сомнение только аугментационную активность T_3 и дает возможность предположить, что в части положительных результатов имеет значение и гормонозаместительная терапия тиреоидной недостаточности.

Дифференцированный поиск группы пациентов, чувствительных к аугментации T_3 СИОЗС, был предпринят в исследовании Iosifescu D., Nierenberg A., Mischoulon D. et al. (2005) [38]. Полученные результаты показали, что значимо большая эффективность такого терапевтического подхода регистрируется в группе пациентов с атипичной депрессией, где результативность составляет 80% против 13,3% при других структурах депрессивного статуса.

Попытки определить зависимость терапевтической чувствительности к аугментации T_3 от уровня ТТГ дали противоречивые результаты. В одних исследованиях отмечается, что на аугментацию T_3 лучше реагируют пациенты со значением ТТГ, приближающимся к максимальной границе нормы [8]. В другом исследовании такой зависимости не обнаруживают (Abraham G., Milev R. et al. 2006) [7]. Обращает на себя внимание, что зависимость терапевтического ответа от уровня ТТГ обнаруживают только у женщин. Как известно, близкие к максимальной норме значения ТТГ дают возможность предположить о наличии субклинических форм патологии щитовидной железы. Вместе с тем, у женщин значительно выше риск развития гипотиреоза, чем у мужчин [55]. И, конечно, эти факты дают возможность предполагать, что в ряде случаев исследователи сталкивались с коррекцией проявлений гипотиреоза и связанным с ней улучшением эмоционального статуса пациентов.

Результаты применения T_4 более противоречивы. В большей части сообщений отмечено, что при применении T_4 в дозе 100 мкг/сут, т.е. в дозе, эквивалентной 25–35 мкг/сут T_3 , не получено существенного эффекта [39]. Описано использование и более высоких дозировок T_4 : так, по информации Bauer M. с соавт. (1998) [14], применение высоких доз T_4 (средняя доза T_4 составляла 482 мкг/сут) дало выраженный лечебный эффект по сравнению

с плацебо, однако такой подход вызывает опасение за безопасность. В целом использование T_4 изучено значительно меньше и представляется менее перспективным, чем использование T_3 .

В научной литературе обсуждается еще одна точка приложения тиреоидных гормонов у пациентов с депрессией [45]. Это когнитивные нарушения, которые могут присутствовать как при обострении, так и выступать как остаточная симптоматика, которая влияет на качество жизни и социальное функционирование в период эутимии [21]. Поиск терапевтических подходов к коррекции когнитивных нарушений у пациентов с депрессивным расстройством – одна из задач современной психофармокотерапии [6]. Гормоны щитовидной железы необходимы для нормального формирования центральной нервной системы, а также выполняют важную функцию в мозге взрослого человека. Одним из этих действий является модулирование пролиферации предшественников нейронов, которое влияет на миграцию, дифференцировку и образование нейрональных синапсов, а также развитие и дифференцировка от глиальных клеток. Существует также распределение рецепторов гормонов щитовидной железы в областях головного мозга, которые необходимы для формирования и поддержания когнитивных навыков – префронтальной коре и гиппокампе, которые играют и важную роль в формировании собственно депрессивной симптоматики. Известно, что у пациентов с гипотиреозом, а также с субклиническими формами этого заболевания наблюдаются когнитивные изменения в виде дефицита внимания, вербальной памяти, зрительного восприятия и исполнительных функций, которые улучшаются при введении заместительной терапии тиреоидными гормонами [53]. Широкое распространение субклинических форм гипотиреоза у пациентов с терапевтически резистентными депрессивными состояниями (до 20%) [36]. ставит вопрос о выделении подгруппы пациентов, клинические проявления у которых включают когнитивные нарушения, для которых использование гормонов щитовидной железы может оказаться патогенетическим фактором, определяющим формирование терапевтической резистентности. Однако добавление гормонов щитовидной железы в качестве корректора когнитивных функций обычно не является стратегией, которая используется в клинической практике. Изучение этого вопроса требует проведение специальных исследований, результатом которых может стать расширение потенциала терапевтических средств в психиатрии, влияющих на когнитивные нарушения у пациентов с депрессией.

При анализе публикаций по аугментации тиреоидных гормонов остается спорным, что положительный эффект такой аугментации связан именно с потенцированием действия антидепрессантов или с компенсацией скрытого гипотиреоза. Кроме того, в литературе существуют противоречивые мнения о продолжительности использования тиреоидных гормонов для аугментации действия антидепрессантов.

Заключение

Анализ исследований, посвященных различным аспектам стратегии аугментации литием и тиреоидными гормонами антидепрессивной терапии у больных с депрессивными расстройствами, показал, что в отечественной научной литературе практически отсутствуют данные, касающиеся изучения этого терапевтического направления. Результаты современных зарубежных мета-анализов исследований аугментации лития к терапии антидепрессантами, особенно в случаях резистентных монополярных депрессий, свидетельствуют об адекватности такого подхода в ряде случаев, не исключая внимательного подхода к оценке эффективности = переносимость. Следует также подчеркнуть, что данные об эффективности аугментации тиреоидных гормонов к основной антидепрессивной терапии носят противоречивый характер в связи с отсутствием репрезентативных, с точки зрения доказательной медицины, проспективных исследований и мета-обзоров. Вместе с тем, создается впечатление, что терапевтический потенциал этих препаратов не исчерпан и дальнейшее изучение этого вопроса может дать новые знания не только по эффективной обоснованной аугментации при ТРД, но и по изучению механизмов ее формирования.

Литература

1. Белкин А.И., Лакуста В.Н. Биологическая терапия психических заболеваний (гормоны, гормонально-активные препараты, акупунктура) / Отв. ред. д-р мед. наук, проф. В.В.Ковалев. Кишинев: Штиница. 1983. 216 с.
2. Горобец Л.Н. Применение антидепрессантов в сочетании с акупунктурой при депрессивных состояниях (клинико-биологическое исследование) // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М. 1991. 184 с.
3. Горобец Л.Н. Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2014. Том 114, №10. С. 122-130.
4. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии / Издание второе, дополненное. СПб. Ладога. 2013. 372 с.
5. Мазо Г.Э. Перспективы развития эндокринологической психиатрии / Сборник научных трудов «Современные достижения в диагностике и лечении эндогенных психических расстройств». СПб. 2008. С. 210-224.
6. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Влияние антидепрессантов на когнитивные функции пациентов с депрессивным расстройством // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2015. №3. С. 75-82.
7. Abraham G., Milev R. et al. T₃ augmentation of SSRI resistant depression // Journal of Affective Disorders. 91 (2006). 211-215.
8. Agid O., Lerer B. Algorithm based treatment of major depression in an outpatient clinic: clinical correlates of response to specific serotonin reuptake

inhibitor and triiodothyronine augmentation // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2003; 6: 41-49.

9. Altshuler L.L., Bauer M., Frye M.A. et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature // *Am. J. Psychiatry.* 2001. 158. 1617-1622.

10. Altshuler L.L., Sugar C.A., McElroy S.L., et al. Switch rates during acute treatment for bipolar II depression with lithium, sertraline, or the two combined: a randomized double-blind comparison // *Am. J. Psychiatry.* 2017. 173. 266-76

11. Alvarez E., Perez-Sola V., Perez-Blanco J. et al. Predicting outcome of lithium added to antidepressants in resistant depression // *J. Affect. Disord.* 1997. 42: 179-186.

12. Appelhof B.C., Brouwer J.P., Van Dyck R. et al. Triiodothyronine addition to paroxetine in the treatment of major depressive disorder // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89. 6271-6276

13. Aronson R., Offman H.J., Joffe R.T. et al. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression: a meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1996. 53. 842-848.

14. Bauer M., Hellweg, R., Gräf, K.J. et al. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine // *Neuropsychopharmacology.* 1998. 18. 444-455.

15. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J. et al. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of unipolar depressive disorder, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder // *World J. Biol. Psychiatry.* 2002. 3. 4-43.

16. Bauer M., Forsthoef A., Baethge C. et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression: Clinical evidence and neurobiological mechanisms // *Can. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 48. №7.

17. Bauer M., Blumentritt H., Finke R. et al. Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders // *J. Aff. Disord.* 2007. 104. 45-51.

18. Bauer M., Dell'Osso L., Kasper S., Pitchot W., Vansvik E.D., Koehler J. et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder // *J. Affect. Disord.* 2013. 151. 209-19.

19. Bauer M., Pfennig A., Severus E., Whybrow P.C., Angst J., Moller H.J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders // *World J. Biol. Psychiatry.* 2013. 14. 334-385.

20. Bauer M., Adli M., Ricken R., Severus E., Pilhatsch M. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder // *CNS Drugs.* 2014. 28, 331-342.

21. Bora E., Yucel M., Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study // *Br. J. Psychiatry*. 2009. 195. 475-482.
22. Bschor T., Canata B., Muller-Oerlinghausen B. et al. Predictors of response to lithium augmentation in tricyclic antidepressant-resistant depression // *J. of Affective Disorders*. 2001. 64. 261-265.
23. Bunevicius R., Kaanavicius G. et al. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism // *N. Engl. J. Med*. 1999. 340. 424-429.
24. Chuang D.M. Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases? // *Critical Reviews in Neurobiology*. 2004. 16. 83-90.
25. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis // *The Lancet*. 2018. 391. 1357-1366.
26. Cowen P.J. Back to the future: the neurobiology of major depression // *Psychol. Med*. 1998. Mar; 28 (2). 253-235.
27. De Montigny C., Grunberg F., Mayer A. et. al. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders // *Br. J. Psychiatry*. 1981. 138. 252-256.
28. Dold, M., Kasper, S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract*. 2017. 21. 13-23.
29. Dold M., Bartova L., Kautzky A. et al. Clinical factors associated with augmentation treatment with second-generation antipsychotics and lithium in major depression – results from a european multicenter study // *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2018. 000. 1-9. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.10.003.
30. Fekadu A., Donocik J.G., Cleare A.J. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression // *BMC Psychiatry*. 2018. 18. 100.
31. Ferrier N., Ferrie L.J., Macritchie K.A. Old drug, new data Revisiting. Lithium therapy // *Advances in Psychiatric Treatment*. 2006. 12. 256-264.
32. Girlanda F., Cipriani A., Agrimi E., Appino M.G., Barichello A., Beneduce R. et al. Effectiveness of lithium in subjects with treatment-resistant depression and suicide risk: results and lessons of an underpowered randomised clinical trial // *BMC Res. Notes*. 2014. 7. 731.
33. Gitlin M., Altshuler L.L., Frye M.A. et al. Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors // *J. Psychiatry Neurosci*. 2004. 29. 383-386.
34. Gordon J.T., Kaminski D.M., Rozanov C.B., Dratman M.B. Evidence that 3,3,5-triiodothyronine is concentrated in and delivered from the locus coeruleus to its noradrenergic targets via anterograde axonal transport // *Neuroscience*. 1999. Vol. 93. 943–954.

35. Hansen H.E., Hesbech J., Sorensen J.L. et al. Chronic intestinal neuropathy in patients on long-term lithium treatment // *Quart. J. Medicine*. 1979. 48. 577-591.
36. Hickie B., Bennett P., Mitchell K., Wilhelm W. Clinical and subclinical hypothyroidism in patients with chronic and treatment-resistant depression // *Aust. NZ. J. Psychiatry*. 1996. 30 (2). 246-252.
37. Iosifescu D.V., Howarth S., Alpert J.E. et al. T₃ blood levels and treatment outcome in depression // *Int. J. Psychiatry Med*. 2001. 31. 367-373.
38. Iosifescu D., Nierenberg A., Mischoulon D., Perlis R., Papakostas G. et al. An Open Study of Triiodothyronone Augmentation of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. 2005. Vol. 66. 1038-1042.
39. Joffe R.T., Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants // *Psychiatry Res*. 1990. 32. 241-251.
40. Joffe R.T., Levitt A.J., Bagby R. et al. Predictors of response to lithium and triiodothyronine augmentation of antidepressants in tricyclic non-responders // *Br. J. Psychiatry*. 1993. 163. 574-578.
41. Johnston M.A., Eagles M.J. Lithium-associated clinical hypothyroidism // *Br. J. Psychiatry*. 1999. 175. 336-339.
42. Kleiner J., Altshuler L., Hendrick V. et al. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: Review of the literature and guidelines for treatment // *J. Clin. Psychiatry*. 1999. 60. 249-255.
43. Lam R.W., Kennedy S.H., Grigoriadis S. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy // *J. Affect. Disord*. 2009. Oct. 117. Suppl 1. S26-43. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.041.
44. Lazarus J.H., Kirov G., Harris B.B. Effect of lithium on the thyroid and endocrine glands. In: M. Bauer, P. Grof and B. Müller-Oerlinghausen (Editors). *Lithium in Neuropsychiatry – The Comprehensive Guide*. Informa Healthcare, Oxfordshire. 2006.
45. Labad J., Soria V., Armario A., Monreal J.A. Tratamiento con levotiroxina de los síntomas cognitivos persistentes en depresión mayor // *Rev Psiquiatr. Salud. Ment. (Barc)*. 2019. <https://proxy.library.spbu.ru:2060/10.1016/j.rpsm.2019.02.002>.
46. Moller H.J., Fischer G., Zerssen D. Prediction of therapeutic response in acute treatment with antidepressants. Results of an empirical study involving 159 endogenous depressive patients // *Eur. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci*. 1987. 236. 349-357.
47. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) / Depression in Adults: Treatment and Management. NICE (UK). 2017.
48. Nelson J.C., Papakostas G.I. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials // *Am. J. Psychiatry* 2009. 166, 980-991.

49. Nelson J.C., Baumann P., Delucchi K., Joffe R., Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression // *J. Affect. Disord.* 2014. 168, 269-275.
50. Nierenberg A.A., Fava M., Trivedi M.H. et al. A comparison of lithium and T₃ augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report // *Am. J. Psychiatry.* 2006. 163. 1519-1530.
51. Nierenberg A.A. Switch or augment? Lessons from STAR*D // *Ann. Clin. Psychiatry.* 2010. Vol. 2 (4 Suppl. 3). S4-S8.
52. Ozpoyraz N., Tamam L., Kulan E. Thyroid abnormalities in lithium-treated patients // *Adv. Ther.* 2002. 19. 176-184.
53. Pasqualetti G., Pagano G., Rengo G., Ferrara N., Monzani F. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. 100. 4240-4248.
54. Prange A.J. Jr, Wilson I.C., Rabon A.M. et al. Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone // *Am. J. Psychiatry.* 1969. 126. 457-469.
55. Redmond G. Thyroid dysfunction and women's reproductive health // *Thyroid.* 2004. 14. S5-S15.
56. Sandrini M., Vitale G., Vergoni A.V. et al. Effect of acute and chronic treatment with triiodothyronine on serotonin levels and serotonergic receptor subtypes in the rat brain // *Life Sci.* 1996. Vol. 58. 1551-1559.
57. Schindler F., Anghelescu I.G. Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized, open-label study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2007. 22. 179-82.
58. Selle V., Schalkwijk S., Vázquez G.H., Baldessarini R.J. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium, and second-generation antipsychotics // *Pharmacopsychiatry.* 2014. 47. 43-52.
59. Seemuller F., Riedel M., Obermeier M. et al. Outcomes of 1014 naturalistically treated inpatients with major depressive episode // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2010. 20. 346-355.
60. Shaldubina A., Agam G., Belmaker R.H. The mechanism of lithium action: state of the art, ten years later Frog. // *Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiatry.* 2001. Vol. 25. 855-866.
61. Shiah L.-S., Yatham L.N. Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizers: A review of clinical studies // *Bipolar Disorder.* 2000. 2. 77-92.
62. Shine B., McKnight R.F., Leaver L., Geddes J.R. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data // *Lancet.* 2015. 386. 461-468.
63. Strawbridge R., Carter B., Marwood L., Taylor R., Mantingh T., Nikolova V. et al. Efficacy of Psychological and Pharmacological Augmentation Therapies for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-analysis

// PROSPERO: The International Prospective Register of Systematic Reviews, 2018. Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018088009.

64. Strawbridge R., Carter B., Marwood L. et al. Augmentation therapies for treatment resistant depression: systematic review and meta-analysis // *The British Journal of Psychiatry*. 2018. 1-10. doi: 10.1192/bjp.2018.233.

65. Sugawara H., Sakamoto K., Harada T. et al. Predictors of efficacy in lithium augmentation for treatment-resistant depression // *J. Affect. Disord.* 2010.

66. Wilting L., Souverein P.C., Nolen W.A. et al. Changes in outpatient lithium treatment in the Netherlands during 1996-2005 // *J. of Affective Disorders*. 2008. 111. 94-99.

67. Zall H., Therman P.G., Myers J.M. Lithium carbonate: A clinical study // *Am. J. Psychiatry*. 1968. 4. 125.

68. Zhou X., Ravindran A.V., Qin B., Del Giovane C., Li Q., Bauer M. et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis // *J. Clin. Psychiatry*. 2015. 76. E487–498.

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

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 перициaziном.

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 исследование 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: клиничко-анамнестический, клиничко-психопатологический, психометрический, антропометрический, биохимический и клиничко-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 психонейроэндокринологического 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.

Пациентам случайным способом назначались кломипрамин, пароксетин, либо сочетанная терапия пароксетином и антипсихотиком первого поколения – перициазин. 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 перициазин. 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 – перициазин 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)		Рефе- ренсные 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).

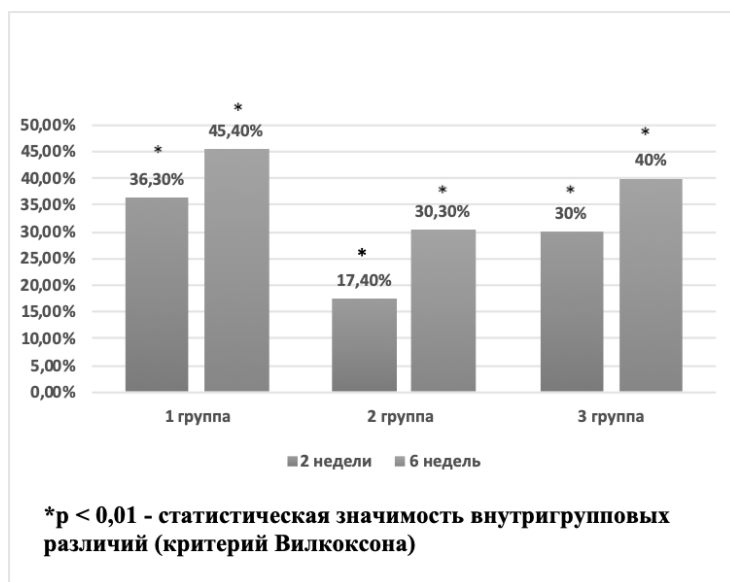


Рис. 2 Усиление аппетита в группах через 2 и 6 недель терапии

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 мirtазапина, 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 мirtазапином [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 глютеофеморальным 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 мirtазапина и кломипрамина не только не 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., Castró 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 прекращения 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 – $27,3 \pm 1,6$ лет, длительность заболевания в среднем 1,5 лет, которым проводилась монотерапия оланзапином в дозе 5-20 мг/сутки (средняя суточная доза составляла $14,6 \pm 6,6$ мг). В качестве группы сравнения обследовано 30 хронически больных с расстройствами шизофренического спектра (11 женщин и 19 мужчин), средний возраст которых составил $35,09 \pm 1,25$ лет. Больные получали терапию оланзапином в дозе от 10 до 20 мг в сутки, инъекционно или в таблетированной форме (средняя суточная доза составляла $16,3 \pm 3,5$ 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 (М) 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.

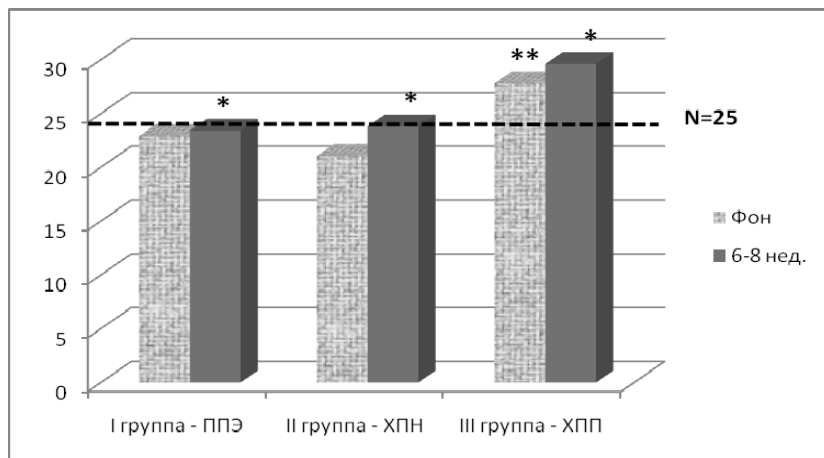


Рис. 1. Динамика ИМТ в исследуемых группах (кг/м²)

* – 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.

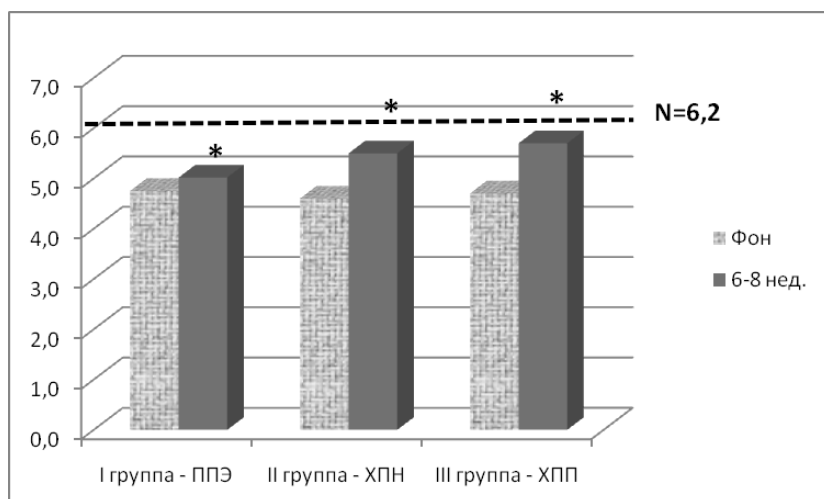


Рис. 2. Динамика уровней холестерина в исследуемых группах (ммоль/л)

* – 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.

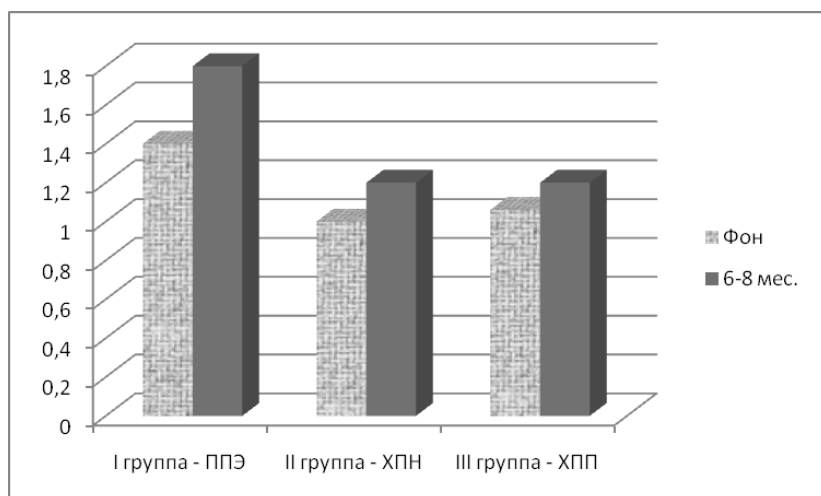


Рис. 3. Динамика уровней липопротеидов высокой плотности в исследуемых группах (ммоль/л)

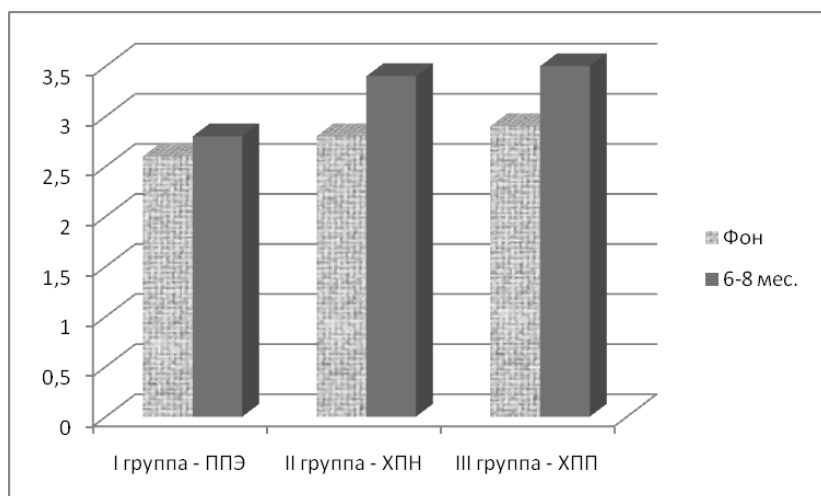


Рис. 4. Динамика уровней липопротеидов низкой плотности в исследуемых группах (ммоль/л)

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.

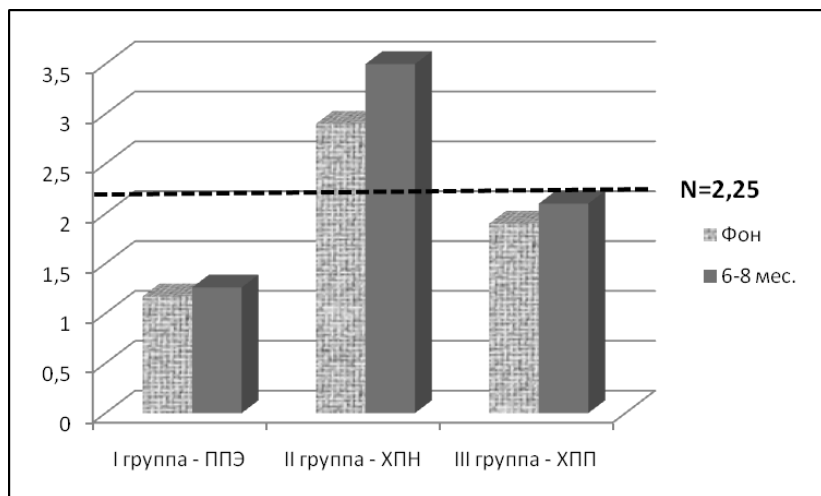


Рис. 5. Динамика уровней триглицеридов в исследуемых группах (ммоль/л)

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. Шмуклер // – 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. Прولاктин 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 среднее среднее специальное высшее	9,09% 4,55% 13,64% 72,73%	0% 0% 21,74% 78,25%	5% 10% 25% 60%
Семейное положение: замужем не замужем	72,73% 23,23%	69,57% 30,43%	85% 15%
Наличие работы: работает не работает	77,27% 22,73%	82,61% 17,39%	60% 40%
Лечение: амбулаторное стационарное	90,91% 9,09%	91,30% 8,70%	95% 5%
Длительность заболевания: от 1 до 6 мес. от 6 мес. до 1 года от 1 года до 3-х лет от 3-х до 5-ти лет более 5-ти лет	36,36% 13,64% 13,64% 13,64% 22,73%	52,17% 17,39% 8,70% 8,70% 13,04%	20% 25% 20% 10% 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: клинико-anamnestический, клинико-психопатологический, психометрический, биохимический и клинико-статистический.

На первом этапе до начала психофармакотерапии на каждого из пациентов заполнялась карта обследования больного психондokrинoлогическо-го профиля, разработанная в отделе психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН 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) [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 клинико-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 перициaziном. 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 антисихотиком первого поколения производным фенотиазина – перициaziном 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 спайчный 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).

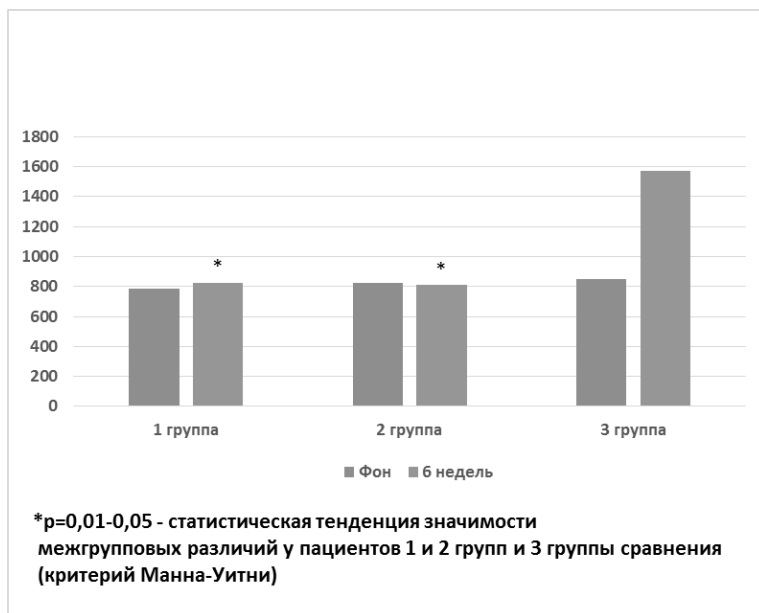


Рис. 1. Динамика уровня пролактина (мМЕ/л) в исследуемых группах

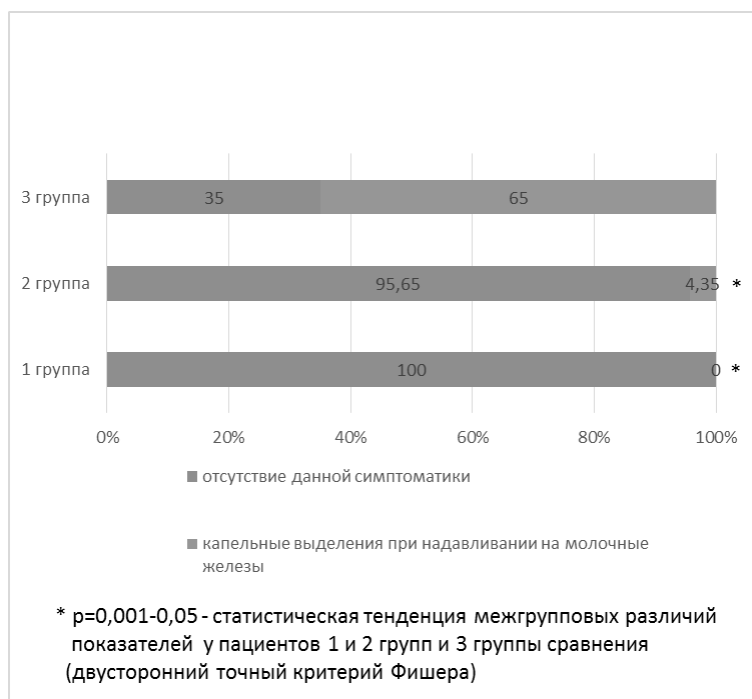


Рис.2. Проявления галактореи через 6 недель терапии

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 neuroendo-crine 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-HT1C/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 апополипротеином 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 А 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 нейромодификацией [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 дисморфобии-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 катamnестических 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 поддается 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 наркотиизируются [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 переживание 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» – обзейновское 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 активное 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 общего признания 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) неконтролируемость процесса 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 ПП, 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 соматэндокринные 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., Orelund 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// Int. 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. Anorexia 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// Int. 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. Grilo C.M., Pagano M.E., Skodol A.E. et al. Natural course of bulimia nervosa and of eating disorder not 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 удастся 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. Мама пациенток отличалась 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-psihosomaticheskie-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., Маунтфорд 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=-9lTTxdyZoMC&oi=fnd&pg=PA317&ots=F0P0jKFlHw&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 (ЭмцНПП) отмечается у 60% больных с ожирением. ЭмцНПП 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. ЭмцНПП 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, Bartiřta 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 внесклеточного 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 клинико-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 сообщала 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, переизбыток, 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+О- гр+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	ЭК+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 ЭксТПП – 2,7; для ОгрТПП – 2,4; для ЭмцТПП – 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 экстерального 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 сродство 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 Saf. – 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 анализом. 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 metabolismm.* 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 metabolismm.* 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 JJ, 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, Siccaldi 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 χ^2 (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.

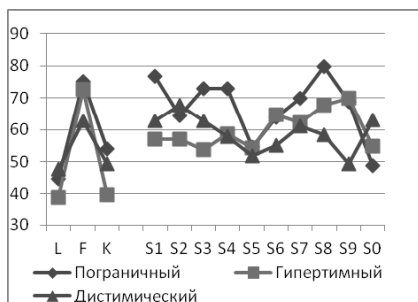
Факторные нагрузки, полученные в результате факторного анализа результатов тестирования больных при помощи ММИЛ

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

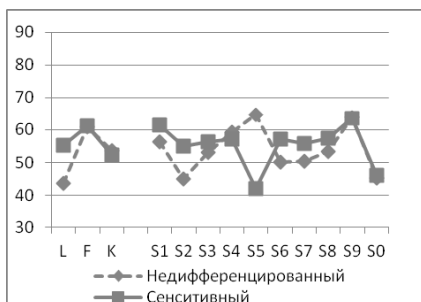
S5	-0,100	-0,071	-0,016	-0,902
S6	0,487	0,616	-0,161	0,183
S7	0,710	0,372	0,203	0,046
S8	0,803	0,404	-0,131	0,052
S9	0,173	0,259	-0,851	-0,007
S0	0,216	0,477	0,735	-0,008
Общая дисперсия	3,938	2,260	1,856	1,187
Доля общей дисперсии	0,303	0,174	0,143	0,091

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 р (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 аменореей (исключение: вагинальные кровотечения на фоне заместительной

гормональной терапии), у мужчин – потерей полового влечения и потенции. Могут отмечаться повышение уровней 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 каким-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 обосновать 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 удастся 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 пациентов 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 «запой». Они характеризуются потреблением больших количеств пищи за

⁴Большинство подобных случаев соответствует диагнозу «F50.1 Атипичная нервная анорексия» по МКБ-10.

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 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 одобрению, поиском психологической защиты и поддержки. У этих больных мож-

но 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 патологического характера присущего им стиля поведения. Отношение к ограничен-

нию 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 избыточного 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 существенно 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 эффекта. Это заставляет задуматься о том, что патогенетические пути формиро-

вания 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 преморбидно 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, некритичное 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 встречаться 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 отмечаются 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. Food restriction 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, Sernec 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 psikhiiatriya*. 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. Anderluh 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
Трииодтиронин (Т3)	Слегка пониженный	Слегка пониженный
Тиреотропин-стимулирующий гормон (ТСГ)	Нормальный	Нормальный
ТСГ 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	—

Варианты нарушений пищевого поведения у больных с аффективными расстройствами: антропометрические и биохимические аспекты проблемы

*Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Буланов В.С.,
Литвинов А.В. Московский НИИ психиатрии –
филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

Введение

Фактор питания в целом, а также отклонения пищевого поведения (ПП) являются важным аспектом в формировании клинической картины ожирения и других метаболических нарушений у больных с психическими заболеваниями. Разнообразные нарушения аппетита и ПП являются достаточно распространенными побочными эффектами (ПЭ), развивающимися у больных в процессе психофармакотерапии (ПФТ). Связь нарушений аппетита и массы тела (МТ) с приемом ПФТ отмечалось еще в середине прошлого века [1,10]. В последние десятилетия широкое использование в психиатрической практике психотропных средств, включая антидепрессанты, актуализировало изучение различных аспектов нейроэндокринных дисфункций (НЭД), включая нарушения аппетита и МТ у больных с аффективными расстройствами [7,12,13,28,33].

В последние годы психиатры все чаще обращают внимание на нарушения пищевого поведения (НПП) у психически больных, которые являются важной и сложно решаемой проблемой в структуре НЭД [3,12,25,29].

Пищевое поведение определяется как целостное отношение к пище и ее приему. Стереотип питания, установки и формы поведения связаны с процессом принятия пищи и индивидуальны для каждого человека, как в обычных условиях, так и в ситуации стресса. ПП направлено на удовлетворение не только биологических, но и психосоциальных потребностей человека. Различают гармоничное или адекватное и отклоняющееся или девиантное ПП.

НПП представляют собой гетерогенную группу состояний, часть из которых протекает в рамках психических расстройств, таких как депрессивные, тревожные, обсессивно-фобические, невротические и расстройства шизофренического спектра. Другая часть НПП рассматривается рядом авторов как варианты патологической пищевой зависимости в широком диапазоне: от нервной булимии до нервной анорексии [2,8,9,23,35]. НПП у психически больных играют ведущую роль в формировании избыточной МТ, приводят к нарушению обмена веществ в организме и формированию ожирения, с которым ассоциируют тяжелые соматические заболевания [7,11,20,25].

В ряде работ [5,18] приводятся данные о стабильных, нарастающих по выраженности, нарушениях аппетита (НА) и ПП у больных с аффективными расстройствами и повышенной МТ, которые характеризуются беспорядочным питанием, перееданием в течение дня и синдромом ночного приема пищи. В других исследованиях высказываются предположения о вероятной взаимосвязи НПП, ожирения и психических нарушений депрессивного, тревожно-фобического, обсессивно-компульсивного спектра, учитывая общность патогенетических механизмов их развития. По мнению авторов, нарастание аппетита и НПП, приводящие к избыточной МТ и ожирению, происходят в рамках самого психического заболевания и тесно с ним связаны [16,22,26,29,31,36,37].

Современные взгляды на патогенетические аспекты взаимосвязи депрессивных и соматических расстройств, включая нейроэндокринные, отражены в исследованиях [13,14,24,34]. Авторами приводятся данные о комплексной оценке негативного влияния депрессии на метаболические процессы в организме, на образ жизни и привычное ПП пациентов, которые приводят к ожирению и тяжелой соматической патологии.

Rubin R. и др. (2001), Schulz S. и др. (2010), Douglas J. и др. (2019) описывают нейроэндокринные полиморфные дисфункции, включающие усиление аппетита, прибавку МТ, повышенные показатели глюкозы и липидов в крови, которые отмечались у психически больных еще до начала психотропной терапии [19,30,32]. Данные нарушения авторы связывают с дисфункцией центральных регуляторных механизмов диэнцефальной области, которые являются факторами «почвы» или влияния самого психического заболевания на нейроэндокринную систему. В состоянии хронического стресса и депрессии из-за дисбаланса в кортико-лимбической системе ослаблен либо отсутствует сигнал обратной связи для торможения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН). ГГН-ось длительный период времени остается расторможенной и, как следствие, продолжается стимуляция выработки глюкокортикоидов (ГК). Точка зрения о дисфункции ГГН-оси, в частности, гиперкортизолемиа при депрессии считается общепринятой [13]. В свою очередь, ГК – это ключевое патогенетическое звено в формировании морбидного (абдоминального) ожирения. ГК стимулируют отложение висцеральной жировой ткани и усиление аппетита [13,17,21].

Эти исследования явились базовыми для использования в лечении депрессии антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, которые регулируют обмен ряда нейромедиаторов, способствуют уменьшению аппетита, нормализации пищевого поведения, улучшению метаболических процессов в организме, снижению МТ.

Ряд научных исследований посвящены различным аспектам собственно типологии НПП. В них рассматривались эпидемиологические особенности и клинические проявления типов НПП, а также их негативное влияние на метаболизм и МТ пациентов с депрессивными и другими невротическими расстройствами [4,9,12,15,27,38]. Следует отметить, что исследования, ка-

сяющиеся систематизации и детального анализа НПП у больных с аффективными расстройствами, весьма малочисленны, в связи с чем, дальнейшее изучение различных аспектов НПП у психически больных является своевременным и целесообразным.

Актуальность данного исследования продиктована высокой частотой встречаемости у больных с аффективными нарушениями повышенной МТ, метаболических дисфункций, различных вариантов нарушений аппетита и пищевого поведения, а также неоднозначностью данных о взаимосвязи указанных параметров.

Цель исследования – изучить клинические особенности нарушений пищевого поведения и их взаимосвязь с антропометрическими и метаболическими параметрами у больных с аффективными расстройствами.

Материал, методы и дизайн исследования

Выборку составили 46 больных (14 мужчин и 32 женщины) с расстройствами аффективного спектра, в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст – $36,5 \pm 10,3$ года), средняя длительность заболевания – $5,7 \pm 2,8$ лет, проходивших стационарное лечение в клиниках и амбулаторное лечение в отделении психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России. Общими критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 55 лет, наличие аффективного расстройства, в соответствии с критериями МКБ-10 (F31, F32, F33, F41,2), терапия антидепрессантами: миртазапином, 30–45 мг/сут. (n=16); сертралином, 100 мг/сут. (n=12); циталопрамом, 49 мг/сут. (n=10); пароксетином, 40 мг/сут. (n=8). Критериями исключения являлись: органические заболевания ЦНС, эндокринные заболевания, тяжелая соматическая патология, гинекологические заболевания, беременность и лактация.

От всех пациентов было 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.).

Основными методами исследования являлись: анамнестический, клинико-психопатологический, психометрический (тестирование пищевого поведения с помощью Голландского опросника по выявлению патологических типов пищевого поведения DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) 1986 г) и оценка выраженности аппетита по 4-х бальной шкале), антропометрический (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ)), биохимический и клинико-статистический. Определение уровней глюкозы и холестерина в сыворотке крови проводилось утром, натощак на биохимическом анализаторе Sapphire 400 Premium с помощью метода Glucose end Cholesterol Oxidase (RX Series) для RANDOX.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной статистической программы «Statistica» (версия 7,0) с вычислением средних значений (M) и ошибки среднего ($\pm SE$). Для сравнения по-

казателей применялись непараметрические статистические методы: для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона, для оценки взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r), анализ межгрупповых различий – с помощью теста Манна-Уитни. Различия считались достоверными при погрешности $p < 0,01$.

Для проведения сравнительного анализа исследуемых показателей пациенты были распределены на группы: 1 группа – 24 пациента (52%) с повышенной МТ (ИМТ > 25), из них 12 – с ожирением, 12 – с избыточной МТ, 2 группа – 22 пациента (48%) с нормальной МТ (ИМТ < 25).

Дизайн исследования – открытое, сравнительное, нерандомизированное. Исследование пациентов проводилось однократно перед началом терапии.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа частоты встречаемости повышения МТ у больных с различной аффективной патологией в общей выборке представлены в табл.1

Табл. 1.

Распределение больных с аффективными расстройствами в зависимости от величины ИМТ.

Нозология	ИМТ > 25	ИМТ < 25	Всего
Рекуррентная депрессия	12 (26%)	12 (26%)	24 (52%)
Депрессивный эпизод	8 (17%)	4 (9%)	12 (26%)
Биполярное аффективное расстройство (БАР)	6 (13%)	-	6 (13%)
Другие расстройства настроения	-	4 (9%)	4 (9%)

Как видно из табл. 1, у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством одинаково часто встречалась повышенная (ИМТ > 25) и нормальная МТ (ИМТ < 25); у больных с депрессивным эпизодом преобладали лица с нормальной МТ, а все больные с биполярным аффективным расстройством имели повышенную МТ.

Изучив клиническую картину ПП у больных с аффективными расстройствами общей выборки, нами было условно выделено два аспекта проблемы. Первый, ментальный, включал мысли, эмоции и переживания, связанные с приемом пищи, состояние аппетита, отношение пациента к пище и процессу питания, патологическое влечение к отдельным пищевым продуктам, зависимость от пищи, диетические предпочтения. Второй – поведение, связанное с приемом пищи, суточный объем и состав потребляемой пищи, выбор блюд и продуктов, суточный режим и ритм питания, условия и привычки приема пищи.

Характерными признаками для всех пациентов с повышенной МТ (ИМТ>25) и одной трети для лиц с нормальной МТ (ИМТ< 25) были разнообразные варианты нарушения аппетита и степени его выраженности в течение суток: равномерно и постоянно повышенный фон аппетита разной степени выраженности (50%), волнообразные суточные колебания аппетита с перепадами от нормального (часто в утренние часы) к повышенному во второй половине дня (33%), резкое нарастание аппетита в вечернее время суток (27%) и резкое повышение в ночное (3%). Чувство голода, присутствующее постоянно или периодически в течение короткого времени после еды (30%), приступы голода в ночное время (5%), слабовыраженное чувство насыщения после приема пищи (15%). Отношение к пище со стороны больных с повышенной МТ можно было охарактеризовать как сверхценное и избирательное. В системе ценностей указанных пациентов особое значение придавалось проблемам питания. Этот процесс сопровождался обилием мыслей, переживаний, представлений, образов на данную тему. Больными уделялось большое количество внимания и времени для выбора и приобретения продуктов. Это можно оценить как определенный приятный ежедневный ритуал, сопровождаемый получением удовольствия и комфорта. Предпочтительными для пациентов были хлебобулочные изделия и сладкая выпечка, копченые мясные продукты, колбасы. У больных присутствовало ощущение психического покоя и комфорта на фоне большого запаса любимых продуктов, заполненного холодильника. У значительного числа пациентов (65%) было отмечено патологическое влечение к сладостям. Большинству обследуемых (85%) была присуща привычная мыслительная продукция на тему питания. По словам больных, процесс приема пищи приносил им удовольствие, снижал психическое напряжение, редуцировал тревогу.

Пищевое поведение указанных больных включало следующие отклонения: увеличение суточного объема пищи, выбор калорийных продуктов, регулярное перекусывание между приемами пищи в течение дня блюдами из ассортимента быстрого питания – бутерброды, булочки, гамбургеры, печенье, сладости. Полное отсутствие в рационе, либо минимальное потребление пациентами сырых овощей, фруктов. Типичными для больных являлись: поздний завтрак или его отсутствие, связанные со сниженным аппетитом по утрам; основные приемы пищи во второй половине дня, регулярные повторные перекусывания в вечернее время или второй полный ужин, ночной прием пищи.

Результаты сравнительного анализа основных клинико-демографических показателей в выделенных группах представлены в табл.2

Табл. 2.

**Основные клинико-демографические показатели в группах больных с
аффективными расстройствами.**

Показатели ИМТ	Средний возраст (лет)	Женщины	Мужчины	Длительность заболевания (лет)
1 группа (n=24)	39,0±6,2	16 (67%)	8 (33%)	7,2±3,6*
2 группа (n=22)	35,5±9,2	16 (73%)	6(27%)	4,0±2,2

* – p= 0,004

Из табл. 2 видно, что средние значения возраста больных в подгруппах не имели статистически значимых различий. Вместе с тем, у лиц с ожирением, которые вошли в группу больных с повышенной МТ, средний возраст составил 50 лет. Женщин с повышенной (ИМТ>25) и нормальной МТ (ИМТ<25) в выборке было равное количество. Примечательно, что женщины с ожирением (ИМТ<30) составили 20% женской выборки, а мужчины с ожирением (ИМТ<30) составили половину случаев мужской выборки. К особенностям полового диморфизма можно отнести и то, что число мужчин с ожирением превышало в 2 раза число женщин в своих подгруппах.

Следует обратить внимание, что длительность заболевания у лиц с повышенной МТ (ожирение, избыточная МТ) в 2 раза превышает таковую у пациентов с нормальной МТ (ИМТ>25). В связи с этим, можно предположить, что длительно протекающее аффективное расстройство может оказывать негативное влияние на метаболические процессы в организме и способствовать развитию избыточной МТ и ожирения, что сопоставимо с данными научной литературы [5,31,32]. В то же время, в формировании ожирения нельзя исключить и фармакогенный фактор, так как все обследованные пациенты до включения в исследование принимали антидепрессивную терапию [12,21,26].

Изучение характера питания выявило у пациентов 1 группы различные варианты нарушения аппетита: постоянное, приступообразное или волнообразное повышение аппетита в течение суток, отсутствие чувства насыщения после еды, ощущение преходящего голода в течение дня, приступы голода на фоне регулярного приема пищи.

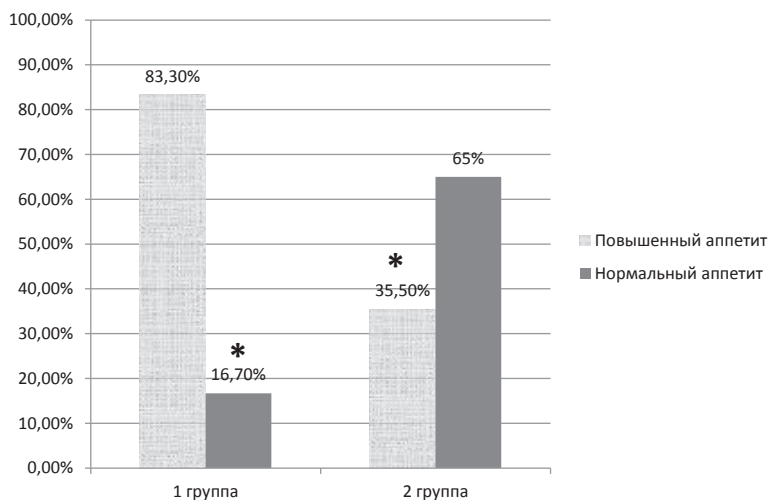
У 20 из 24 пациентов (83,3%) с повышенной МТ было зарегистрировано стойкое и постоянное повышение аппетита (диагр.1). По частоте показателей усиления аппетита больные с ожирением и избыточной МТ не различались. В 16,7% случаев на фоне нормального аппетита возникали редкие и кратковременные эпизоды усиления аппетита, которые не оказывали существенного влияния на характер питания пациентов. В группе лиц с

нормальной МТ (ИМТ<25) постоянное или частое повышение аппетита зафиксировано в 8 из 22 случаев (35%).

Интересен факт, что у части обследованных пациентов показатели нормальный аппетит и нормальное пищевое поведение не совпадали. 46% больных с нормальными параметрами МТ имели нормальный, или незначительно повышенный аппетит, а при тестировании ПП демонстрировали нарушения пищевого поведения, преимущественно ограничительного типа.

Диагр. 1.

Частота встречаемости нарушений аппетита у обследованных больных.



* – $p < 0,01$

Анализ частоты встречаемости различных типов НПП у обследованных больных в зависимости от возраста представлен в табл. 3.

Табл. 3.

Распределение типов НПП у больных аффективными расстройствами в зависимости от возраста.

Тип НПП	ЭКСНПП	ЭМЦНПП	ОГРНПП	НОРМПП
Возраст (лет)	44±8,5*	31±9,3	36±7,0	38±10,2

* - $p < 0,0005$

Из табл. 3 видно, что средний возраст у пациентов с ЭКСНПП значительно ($p < 0,0005$) превышал показатели в группах с другими типами НПП. Возрастная разница групп с ЭКСНПП и ЭМЦНПП составила 14 лет. Наши данные сопоставимы с результатами, полученными в исследовании Вознесенской Т.Г. (2001) [6], в котором было показано, что больные с ЭКСНПП гораздо старше по возрасту (50 лет и выше) по сравнению с другими типами НПП. Можно предположить, что у более возрастных больных в формировании пищевого поведения преобладающую роль играют внешние пищевые стимулы, а не эмоциональные переживания и забота о внешнем виде.

Анализ частоты встречаемости типов НПП в исследованных группах показал, что среди больных с повышенной МТ (избыточная МТ и ожирение) по числу случаев превалирует эмоциогенный НПП (50%). У лиц с нормальными значениями МТ доминирует ограничительный тип НПП (46%).

Табл. 3.

Распределение типов НПП у обследованных больных.

Величина МТ Тип НПП	1 группа n=24	2 группа n=22
Экстернальный	8 (33,5%)**	2 (9%)
Эмоциогенный	12 (50%)*. **	2(9%)
Ограничительный	4(16,5%)	10 (46,5%)*.**
Нормальное ПП	-	8 (36,5%)

* – $p < 0,01$ – внутригрупповые различия

** – $p < 0,01$ – межгрупповые различия

Из табл. 3 видно, что частота встречаемости экстернального типа НПП (ЭКСНПП) и эмоциогенного НПП (ЭМНПП) у лиц с повышенной МТ была значимо ($p < 0,01$) выше, а ограничительного – значимо ($p < 0,01$) ниже по сравнению с больными, имеющими нормальные параметры МТ. Нормальный тип пищевого поведения у больных 1 группы не наблюдался.

Данные о степени выраженности НПП у обследованных пациентов приведены в табл. 4.

Табл. 4.

**Средние значения степени выраженности типов НПП у больных с
аффективными расстройствами.**

Группы \ Средние значения степени выраженности ЭКС, ЭМЦ и ОГР	ЭКС*	ЭМЦ**	ОГР***
1 группа (n=24)	3,0±0,85	2,1±1,1	2,4±0,8
2 группа (n=22)	2,4±1,1	1,7±0,9	2,5±1,6

Нормальные значения типов НПП:

ЭКС* – экстернальный тип ПП – до 2,7;

ЭМЦ** – эмоциогенный тип ПП – до 1,8;

ОГР*** – ограничительный тип ПП – до 2,4.

Из данных табл. 4 видно, что средние значения величин ЭКС и ЭМЦ НПП превышают верхнюю границу нормы у больных с повышенной МТ. Незначительное превышение верхней границы нормы ОГР НПП выявлено у больных с нормальными значениями МТ). При сравнении межгрупповых показателей значимых различий не выявлено.

При изучении клинических характеристик НПП у пациентов выявлено, что экстернальный тип НПП имел ряд отличительных признаков. Особенности в эмоционально-волевой сфере определялись устойчивой зависимостью аппетита и пищевого поведения от внешних гастрономических стимулов: продуктовые прилавки, витрины магазинов, кафе, кондитерские, места быстрого питания, пищевая реклама, продукты в холодильнике, накрытый стол, люди, принимающие пищу. Больные испытывали непреодолимое влечение к визуально доступным любимым продуктам и неудержимое стремление купить и употребить данный продукт или блюдо. Отличительные признаки в поведенческой сфере включали реализацию патологического влечения к пище путем регулярных или частых приемов пищи в местах общепита, в закусочных, кафе быстрого питания, «перекусов» на ходу, на улице и дома, едой «за компанию» при отсутствии чувства голода с потреблением высококалорийных продуктов. Характер питания у больных с экстернальным НПП можно рассматривать как импульсивно-компульсивный. Фон настроения большинства пациентов (70%) мало зависел от реализации пищевых стимулов и соответствовал состоянию основного заболевания. Незначительное снижение настроения отмечали 30% больных при вынужденном воздержании от приема пищи.

Особенностью эмоциогенного типа НПП у обследованных пациентов, являлась тесная связь аппетита с состоянием аффективной сферы. Повышение аппетита и переедание наблюдалось у больных на фоне ярко выраженных переживаний, негативного спектра, которые сопровождались чувствами раздражения, разочарования, обиды, тоски, волнения трево-

ги, страха, пр. Большинство обследованных описывали, что потребление пищи в эти периоды происходило спонтанно, в процессе эмоционально окрашенной ментальной переработки значимых психотравмирующих событий, содержащей множество навязчивых мыслей, суждений, фиксации на психотравме. По выражению самих пациентов, они буквально «заедали» психотравмирующие переживания. Больные воспринимали и рассматривали пищу, как дополнительный положительный психофизиологический фактор поддержки, защиты, снижающий психоэмоциональное напряжение, как средство повышения психического комфорта. В группе больных с эмоциогенным типом НПП фон настроения отличался выраженной лабильностью с перепадами от нормального к сниженному и, наоборот, в течение дня. Его колебания часто зависели от внешних негативных психотравмирующих воздействий.

Отличительными особенностями типологии пищевого поведения пациентов с нормальными значениями МТ являлись: небольшой процент числа пациентов (35%) с нормативными параметрами трех типов пищевого поведения, а также наибольшая частота встречаемости случаев ограничительного типа НПП (46,5%), по сравнению с больными, имеющими повышенную МТ (16,5%).

Ограничительный тип НПП у обследованных нами пациентов с аффективными расстройствами 2 группы имел ряд клинико-динамических особенностей и характеризовался индивидуальной периодичностью и значительной активностью идеаторной сферы. Большинство больных имело устойчивые мысли о правильном питании, полезных видах пищи, необходимости поддержания постоянной строгой диеты, режима питания, фиксацию на выборе низкокалорийных продуктов, блюд, принятие решения о выполнении диетических ограничений. Их пищевое поведение определялось волевыми усилиями, включающими строгое соблюдение диеты и режима приема пищи, регулярные разгрузочные дни, полный отказ от «вредных», высококалорийных продуктов, самоконтроль и ведение пищевого дневника. В периоды диетического рациона питания пациенты были несколько напряжены, собраны, сосредоточены и фиксированы на теме питания. Фон настроения у большинства пациентов был снижен и соответствовал их основному заболеванию. У 6 пациентов отмечались периоды колебания настроения в сторону гипертимности на фоне успехов в соблюдении диеты. У больных с ограничительным типом НПП выявлялись 2 типа течения НПП: двухфазный и однофазный. Двухфазный тип был зарегистрирован в 33 % случаев. У таких пациентов фаза диетического воздержания сменялась периодом (фазой) бесконтрольного переедания, доходившего до степени обжорства (2% случаев). Больные были неразборчивы в еде, потребляли много сладкой и жирной пищи, часто переедали на ночь. Фазы переедания у большинства пациентов наблюдались регулярно, но с различными промежутками времени. В этих случаях у многих больных прослеживалась прямая зависимость между степенью диетического ограничения и скоро-

стью наступления фазы бесконтрольного переедания. Чем более жестко соблюдалась фаза воздержания в диете накануне, тем быстрее наступала фаза переедания. Указанные колебания пищевого поведения пациентов сопровождались негативными мыслями о себе, своем неправильном пищевом поведении, чувством вины, обиды, разочарования, колебаниями эмоционального фона, усугублением депрессивной симптоматики.

Однофазное течение ограничительного типа НПП наблюдалось у большинства больных с аффективными расстройствами (67%). У пациентов отмечались регулярное соблюдение режима питания и низкокалорийной диеты, разумное самоограничение и самоконтроль. Наблюдавшиеся периоды расширения диеты с включением в меню высококалорийных блюд у данных пациентов были короткими по времени и стертыми по степени выраженности. Эпизоды переедания отмечались очень редко.

Результаты биохимических исследований у обследованных пациентов приведены в табл. 5.

Табл. 5.

Средние значения уровней холестерина и глюкозы у обследованных больных с разными типами НПП.

Показатели \ Типы НПП	ЭКС		ЭМЦ		ОРГ	
	1 группа	группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
Общий холестерин (ммоль/л)	5,6±1,4	6,0±0,7	5,6±1,2	5,5±0,8	5,8±1,1	5,3±1,9
Глюкоза (ммоль/л)	5,1±0,5	4,8±1,05	5,4±0,7	4,7±1,3	5,5±0,7	5,0±0,6

$p \leq 0,005$

Исходя из данных, представленных в табл. 5, видно, что у пациентов, имеющих экстернальный и эмоциогенный типы НПП как с повышенной, так и с нормальной МТ, средние значения уровня холестерина находились на верхней границе нормы. Уровень глюкозы располагался в среднем диапазоне нормативных значений. У больных, имеющих ограничительный тип НПП и повышенную МТ, уровень холестерина и глюкозы также были в пределах нормативных значений. Однако средние значения исследуемых показателей у больных с ограничительным НПП были выше, чем у лиц с нормальными параметрами пищевого поведения, но не достигали статистической значимости.

У пациентов без отклонений ПП с повышенной МТ средние значения уровней холестерина и глюкозы оказались на верхней границе нормы (5,7±1,05 ммоль/л; 5,5±0,9 ммоль/л, соответственно), а в 30% случаях – незначительно превышали референсные показатели.

У больных с нормальными параметрами типов ПП и нормальной МТ (ИМТ<25) уровни всех исследуемых биохимических показателей оказались в срединном диапазоне нормальных значений (4,7±0,6 ммоль/л; 4,8±0,15

ммоль/л, соответственно). Особенностью пациентов с нормальным диапазоном МТ и нормальными параметрами НПП оказалось самое низкое по сравнению с пациентами с НПП содержание в крови холестерина и глюкозы. Можно предположить, что отсутствие повышенных уровней метаболических показателей у обследованных больных связано с малочисленностью выборки и критериями исключения (отсутствие больных с коморбидной сомато-эндокринной патологией).

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, о том, что для больных аффективными расстройствами с повышенной и нормальной МТ характерны различные типы НПП, среди которых у больных с повышенной МТ (ИМТ>25) преобладает эмоциогенный тип НПП, а у больных с нормальной МТ (ИМТ<25) – ограничительный тип НПП. Кроме того, средний возраст у пациентов с экстернальным типом НПП значительно ($p<0,0005$) превышает показатели в группах с другими типами НПП. Биохимическое исследование позволило (учитывая немногочисленность выборки) сделать предварительный вывод о том, что липидный и углеводный обмен у больных с аффективными расстройствами без сопутствующей соматической патологии не имеет существенных отклонений от нормативных значений.

В связи с этим, целесообразным является комплексный подход к лечению больных с аффективными расстройствами и НПП с обязательным включением терапии НПП, что должно включать помимо диетических и медикаментозных методов также психотерапевтические коррекционные мероприятия. Указанный подход поможет не только повысить эффективность лечения основного заболевания, но и создаст условия по формированию адекватного гармоничного отношения пациентов к пище, регулированию их процесса питания и диетического рациона, что будет способствовать нормализации обмена веществ и массы тела.

Список литературы

1. Белкин А.И. Патология диэнцефально-гипофизарной области и эндокринный психосиндром. Глубокие структуры головного мозга и проблемы психиатрии. М. 1966. 49-53.
2. Брюхин А.Е., Онегина Е.Ю. аффективные нарушения у пациентов с нервной анорексией и нервной булимией // Журнал неврол. и психиат. им С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. №1. 21-26.
3. Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В., Иванова Г.П., Царенко М.А., Поляковская Т.П. Нарушение пищевого поведения у психически больных в процессе терапии антипсихотиками второго поколения// Журнал неврол. и психиат. им С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. №7. 60-67.
4. Вахмистров А.Б., Вознесенская Т.Г., Посохов С.И. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении // Журнал

неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001 . №12. 19-24 [Bakhmistrov A.B., Voznesenskaya T.G., Posokhov S.I. Kliniko-psikhologicheskiy analiz narusheniy pishchevogo povedeniya pri ozhireнии. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2001;(12):19-14. (In Russ)].

5. Вознесенская Т.Г., Сафонова В.А., Платонова Н.М. Коморбидные синдромы при ожирении и методы их коррекции// Журн. Неврол.и Психиатр. им С.С. Корсакова. 2000. №12. 48-52.

6. Вознесенская Т.Г., Вахмистров А.В. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении // Невропат и психиатр. 2001. Т. 12. 19-24.

7. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.:ИД «МЕДПРАКТИКА-М». 2007. 312с.

8. Григорьева Е.А., Хохлов Л.К. Психопатологические аспекты пищевого поведения и проблема коморбидности (клинические экскурсы,раздумья)// Ярославль. Аверс плюс. 2015. 232 с.

9. Григорьева Е.А., Горобец Л.Н., Хохлов Л.К., Кибитов А.О., Горобец Л.Н. Континуум пищевого поведения: различия в общности // Психическое здоровье. 2016. №9 (124). 26-37.

10. Жислин С.Г. К вопросу о роли эндокринного фактора в клинике шизофрении и психозов позднего возраста // Проблемы психиатрии. 1962. 2. 3-19.

11. Исаченкова О.А. Пищевое поведение как важный фактор развития ожирения и коморбидных с ним заболеваний // Ожирение и метаболизм. 2015. Т. 12. № 4. 14-17. [Isachenkova OA. Eating behavior as an important factor in the development of obesity and comorbid diseases. Obesity and metabolism. 2015;12(4):14-17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2015414-17>.

12. Мазо Г.Э., Шманева Т.М., Соколян Н.А. Факторы риска фармакогенной прибавки веса у пациентов с депрессивными расстройствами // Психические расстройства в общей медицине. 2013. 1. 15-21.

13. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Нейроэндокринная система. Гл 3.3/ в кн. Депрессия и риск развития соматических заболеваний / Рук. для врачей. М.: СИМК. 2018. 54-83.

14. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О. и др., Депрессия и риск развития соматических заболеваний / Руководство для врачей, М.: СИМК. 2018. 248 с.

15. Ромацкий В.В., Семин И.Р. Феноменология и классификация нарушений пищевого поведения (аналитический обзор литературы, часть 1) // Бюллетень сибирской медицины. 2006. № 3. 61-69.

16. Смулевич А.Б. Психосоматическая медицина // Психические расстройства в общей медицине. 2007. 1. 1-10.

17. Browne S. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? // Biol. Psychiatry. 2004. Vol. 55. 1-9.

18. Calugi S., Dalle-Grave R., Marchesini G. Night eating syndrome in class 2-3 obesity, metabolic and psychopathological features // Int. J. Obes. 2009. 33 (8). 899-904.

19. Douglas J., Nasrallah H.A. Low high-density lipoprotein and psychopathology: A review // Ann. Clin. Psychiatry. 2019. 31 (3). 209-213.

20. Dunican K.C. et al. State of the art review: longterm pharmacotherapy for overweight and obesity // *Am. J. Lifestyle Med.* 2007. Vol. 1. №5. 367-388.
21. Ferrari F. The neurobiology of depression: an integrated overview from Biological Theories to Clinical Evidence (F.Ferrari, R.E.Villa) // *Mol. Neurobiol.* 2017. Vol. 54 (7). 4847-4865.
22. Foley D.L., Morley K.L. et al. Major depression and the metabolic syndrome – twin research a human // *Genetic.* 2010. Vol. 13. №4. 347-358.
23. Jager J. et al. Eating disorders // *Focus.* 2005. Vol. 3. 503-510.
24. Jantaratnotai N, Mosikanon K, Lee Y, McIntyre RS. The interface of depression and obesity // *Obes. Res. Clin. Pract.* 2017. 11 (1). 1-10. doi:10.1016/j.orcp.2016.07.003.
25. Javaras K.N. et al. Co-occurrence of binge eating disorders // *J. Clin. Psychiatry.* 2008.Vol. 69. 266-273.
26. Markowiz S. et al. Understanding the relation between obesity and depression: cusal mechanisms and implications for treatment // *Clin. Psycholog.* 2008. Vol. 15. №1. 1-20.
27. Nolan L.J., Geliebster A., Night eating is associated with emotional and external eating in students // *Eat. Behav.* 2012. 13 (3). 202-206.
28. Patel J.K., Bulkley P.F. Woolson L. et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics: findings from CAEE studies // *Schizophr Res.* 2009. Jun.111(1-3). 9-16.
29. Roberts R.E. et al. Prospective associated between obesity and depression: evidence from Alamedia Country Study // *Int. J. Obes.* 2003.Vol. 27. 514-521.
30. Rubin R., Dunan T.G., Scott L.W. The neuroendocrinology of affective disorders / *The Hormones, Brain and Behavior.* Acscdemia Press. N.Y. 2001. 467-514.
31. Rush A.J., Zimmerman M., Wisniewski S. et al. Comorbid psychiatric disorders in depressed patients // *J. Affect. Disorders.* 2005. Vol. 87. №1. 43-55.
32. Schulz S., Laessise R. Association of negative affect and eating behavior in obese women without binge eating disorders // *Eat. Weight Disord.* 2010. 15 (4). 287-293.
33. Serreffi A., Mandelli L., Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis // *J. Clin. Psychiatry.* 2010. Vol. 71. 1259-1272.
34. Seštan-Desa M., Horvard T.V. Metabolism and Mental Illness // *Trends Mol. Med.* 2016. Vol. 22. 774-783.
35. Smyth J.M. et al. Daily and momentary mood and stress are associated with binge eating and vomiting in bulimia nervosa patients // *J. Consult. Clin. Psychol.* 2007. Vol. 75. №4. 629-638.
36. Swinbourne J.M. et al. The comorbidity of eating disorders and anxiety disorders: a review // *J. Eat. Disord. Ass.* 2007. Vol. 15. №44. 253-274.
37. Toups M.S., Myers A.K., Wisniewsky S.R. et al. Relationship between obesity and depression: characteristics and treatment outcome with antidepressant medication // *Psychosomatic Med.* 2013. Vol. 75. 863-872.
38. Wurtman J, Wurtman R. The Trajectory from Mood to Obesity // *Curr. Obes. Rep.* 2018. 7 (1). 1-5. doi:10.1007/s13679-017-0291-6.

