

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Л. Н. Горобец

Московский НИИ психиатрии

Изучение вопросов взаимосвязи эндокринных расстройств и психических заболеваний имеет достаточно давние традиции как в отечественной, так и в зарубежной психиатрии (2, 4–7, 11, 16).

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, что указано в ряде современных публикаций (2, 5, 16). Так, В.Гризингером (цит. по 2) было отмечено, что беременность, послеродовое состояние и кормление часто способствуют развитию «сумасшествия». Г.Шюле (цит. по 16) придавал большое значение исчезновению или скудности *menses* при меланхолиях. В.Ф.Чиж (цит. по 2) считал, что при психозах эндокринные расстройства встречаются чаще, чем у здоровых людей, и указывал на то, что у душевнобольных взаимозависимость между эндокринной и психическими сферами проявляется в возникновении эндокринной патологии при ухудшении психического состояния пациентов и ее исчезновении с окончанием психоза. С.С.Корсаков (цит. по 5) указывал на связь «тучности» при душевных заболеваниях с неблагоприятным исходом психопатологических процессов.

Рядом авторов (2, 5, 16) 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. (цит. по 16).

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 мор-

фологии желез внутренней секреции. Так, в частности, И.В.Лысаковский (цит. по 5) 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 и т.п. (1, 2, 5, 16).

В ряде случаев при применении данных методик лечения отмечалось улучшение психического состояния, зависящее, по мнению ряда авторов (1, 5, 16), от стимулирующего действия гормональных препаратов. Однако, в целом эффект эндокринной терапии при психических заболеваниях был спорным, а благоприятные результаты отмечались 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 (1, 2, 5).

В работах О.Клинебергера, Н.Пенде (цит. по 2) 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 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 50–60-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, 2, 5, 7, 8, 12, 13, 15) 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 (цит. по 5) 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 (12, 13) 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 претерпевают своеобразную динамику у больных шизофренией. 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.Аврцкий (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 (цит. по 5) 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 в дефектных состояниях функция коры надпочечников повышается, что приводит к ожирению и вирилизму.

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 гипо-

тезы, 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 (5, 8, 15, 16). 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 была выявлена зависимость при непрерывнотекущей шизофрении между измененной реактивностью этих желез и длительностью заболевания. Рядом авторов (2, 16) была выявлена разница гормональных уровней у больных параноидной и гебефренической формами шизофрении. В обеих группах уровни гонадотропина, 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 (1, 2, 5, 8, 12, 13, 24). 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 как бы 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, который внесли работы отечественных ученых, таких как С.Г.Жислин, А.И.Белкин, Д.Д.Орловская и др. (2, 8, 12) в исследование эндокринного фактора при шизофрении.

Большое значение в понимание взаимоотношений эндокринных и нервно-психических процессов внесли работы М. Bleuler (24). 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, а также 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 место 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 достигающие до степени психоза, М. Bleuler объединил в понятие «эндокринный психосиндром». Автор особо подчеркивал, что эндокринный психосиндром не специфичен 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 рамках единого синдрома, характерного для всех эндокринных заболеваний.

Синтез и последующее изучение в 50-х годах хлорпромазина, а в дальнейшем и других нейролептических препаратов, ознаменовали открытие психофармакологической эры (ПФЭ) в психиатрии (10). Одним из признаков действия указанных препаратов является способность вызывать характерные побочные эффекты, связанные с их специфической дофаминблокирующей активностью в тубероинфундибулярной области ЦНС. Это приводит как к увеличению выработки гормона пролактина, нарушениям секреции ряда тропных гормонов, так и к дисрегуляции диэнцефальной области ЦНС, обуславливающей по принципу «обратной связи» нарушения нормального функционирования периферических желез внутренней секреции, следствием чего является развитие нейроэндокринных дисфункций. По классификации побочных эффектов и осложнений нейролептической терапии, предложенной И.Я. Гуровичем в 1971 году (7), обменно-эндокринные нарушения относятся к побочным эффектам, обусловленным особенностями прямого действия препаратов.

К наиболее характерным эндокринным побочным эффектам нейролептической терапии относят

нарушения менструального цикла, галакторею, гинекомастию, увеличение массы тела, гипергликемию, сексуальные дисфункции, явления дистиреоза (1, 2, 7, 12, 15, 16).

С началом ПФЭ массовое, а зачастую довольно длительное применение нейролептических препаратов фактически привело к существенным сдвигам в клинической картине, течении и патогенезе психозов, позволило сформулировать понятие лекарственного патоморфоза, что в полной мере относится и к нейроэндокринным дисфункциям при шизофрении.

В связи с этим, эндокринные расстройства при шизофрении, возникающие в процессе антипсихотической терапии, являются, по-видимому, отражением как дисбаланса функционального состояния желез внутренней секреции, возникающего в результате патогенетических механизмов самого психического заболевания, факторов «почвы» – с одной стороны, так и побочного эффекта ПФТ – с другой (2, 5, 16).

Применение в психиатрической практике тонких радиохимических и иммуноферментных методов определения гормонов в биологических жидкостях, открытие гипоталамических рилизинг- и ингибирующих факторов и выделение их в чистом виде позволило провести ряд исследований с целью расширения знаний о нейроэндокринных взаимодействиях. Это, в свою очередь, дало возможность изучить не только клинические аспекты эндокринных дисфункций, возникающих в процессе ПФТ у больных шизофренией, но и сопоставить их с развивающимся гормональным дисбалансом и выявить важные закономерности, лежащие в основе воздействия нейролептиков на эндокринную систему (1, 2, 5, 7, 10, 16).

Особое внимание к эндокринологическим исследованиям в психиатрии на современном этапе связано с двумя основными причинами. Во-первых, с изменившейся ситуацией в клинической практике, когда перед психиатрами на данном этапе были поставлены задачи не только купирования психопатологической симптоматики, но и обеспечения высокого уровня социальной адаптации и функционального психического больных, улучшения качества их жизни. И, во-вторых, – с появлением новой группы атипичных нейролептиков (антипсихотиков), в структуре побочных эффектов которых преобладают именно эндокринные нарушения.

Анализ современных литературных данных обнаруживает наибольшее количество публикаций, касающихся трех основных эндокринных симптомокомплексов: синдрома гиперпролактинемии (ГП) (галакторея, гинекомастия, нарушения менструального цикла, сексуальные расстройства); метаболического синдрома (МС) (прибавка веса, гипергликемия, сахарный диабет, кетоацидоз) и дистиреоза (гипер- и гипотиреоз) (4, 6, 10, 11, 23, 43).

Фармако-эпидемиологические аспекты. Следует отметить, что, анализируя вопросы влияния ПФТ на частоту и выраженность эндокринных рас-

стройств у психически больных, M.Bleuler (24) справедливо отмечал, что разрешение его затруднено в связи с отсутствием достоверных данных относительно распространения эндокринной патологии при шизофрении в «допсихофармакологическую» эру. По данным И.А.Полищука, распространенность эндокринных нарушений у стационарных больных в 60-е годы составляла до 1,1%, тогда как в амбулаторной практике (по данным Е.Е.Сканави) подобные нарушения встречались практически у 50% больных шизофренией (цит. по 2).

Гиперпролактинемия. Несмотря на то, что о многих клинических признаках ГП известно давно, к настоящему моменту отсутствуют масштабные эпидемиологические исследования данной проблемы. Имеются лишь единичные данные, в которых частота встречаемости симптомов ГП при терапии нейролептиками колеблется в пределах от 3% до 90%.

По данным V.Kinross-Whright, F.Ayd (цит. по 7), частота встречаемости аменореи, длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет, на фоне приема типичных нейролептиков составляет от 5% до 85%. J.P.Santoni, S.Saubadu (цит. по 4) приводят данные о распространенности аменореи у 33% пациентов, получавших нейролептики. Частота встречаемости галактореи по данным ряда авторов (4, 5, 7) колеблется от 7% до 90%. J.Kotin и J.Buvant (цит. по 4) среди обследованных больных с повышенным уровнем пролактина выявил у мужчин импотенцию в 60% случаев, отмечая при этом задержку эякуляции, болезненность и отсутствие оргазма.

Анализ результатов фармако-эпидемиологических исследований ГП при терапии АА показал, что прием эглонила вызывает развитие ГП в 80–100%; рисперидона – в 35–94%; оланзапина – 3–52%; клозапина – 4–12,5% случаев, а терапия кветиапином не сопровождается изменениями уровня пролактина крови (4, 21, 34, 42, 45, 46).

Ожирение. Изменения веса у больных шизофренией были хорошо известны еще до внедрения нейролептиков в клиническую практику (6, 11). Однако с появлением этих препаратов прибавка в весе приобрела статус серьезной проблемы психиатрической практики (6, 7, 17, 18, 28). В соответствии с данными, опубликованными, в приложении к National Health Interview Survey (NHIS) в 1989 году (53), показатели индекса массы тела (ИМТ) у больных шизофренией сопоставимы или превосходят аналогичные значения в общей популяции (6, 11, 53).

Доля лиц с избыточным весом среди больных шизофренией, находящихся на терапии типичными нейролептиками, варьирует от 6,7% до 62%, причем наиболее высокие пропорции установлены у женщин (6, 11). A.Amdisen (цит. по 7) отмечал, что терапия хлорпромазином приводит к увеличению веса в 15,9% случаев, клопентиксолом – в 6,7% случаев, перфеназином – в 8% в течение первых пяти лет их применения, тогда как D.A.Johnson описывал прибавку веса на терапии пролонгами

(флюпентиксола деканоатом и флюфеназина деканоатом) в 55% случаев (цит. по 6).

Данные исследований, проведенных в течение последнего десятилетия, показали, что увеличение массы тела более чем на 20% у больных шизофренией на фоне приема атипичных антипсихотиков (АА) наблюдается в 40–80% случаев (6, 11, 22, 23, 31, 39).

Проведенные D.V.Allison и соавт. (18) исследования по оценке влияния классических (хлорпромазин, галоперидол, флуфеназин, трифлуоперазин, перфеназин, тиоридазин) и атипичных антипсихотиков (клозапин, оланзапин, сертиндол, zipрозидон, кветиапин) на массу тела выявили, что среднее увеличение веса при применении атипичных антипсихотиков было выше, чем у классических нейролептиков. Атипичные антипсихотики в значительной степени различаются между собой по возможности вызывать повышение массы тела. В табл. 1 представлены данные по сравнительной оценке увеличения веса в процессе длительной терапии атипичными антипсихотиками, полученные в результате анализа исследования (10). Обращает на себя внимание значительный разброс данных, связанный, по-видимому, с нозологической разнородностью клинических групп, различной интенсивностью и продолжительностью терапии.

Тем не менее, по частоте встречаемости и степени выраженности этого побочного эффекта АА их можно распределить в следующем порядке: клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, сульпирид (6, 11, 17, 18, 47, 48).

Большинство авторов также указывает на то, что АА в большей степени вызывают увеличение веса, чем препараты прошлого поколения. Однако следует подчеркнуть, что сравнение АА проводилось в основном с типичным нейролептиком галоперидолом, который, как известно, вызывает меньшую прибавку веса по сравнению с фенотиазиновыми производными (6, 11, 31). Таким образом, для более взвешенных выводов требуется дальнейшие сравнительные исследования по этой проблеме.

Нарушения в регуляции глюкозы. Более высокий риск развития сахарного диабета II типа при шизофрении, по сравнению с данными в общей популяции, отмечался в научной литературе с 1926 года (6, 21), в том числе, отмечались нарушения теста толерантности к глюкозе (29). Общеизвестно, что в отличие от диабета I типа, который обусловлен деструкцией β -клеток и приводит к абсолютной

Таблица 1

Сравнительная оценка увеличения веса тела при лечении антипсихотиками

Название препарата	Среднее увеличение
Клозапин	2,4–10
Оланзапин	2,4–7,9
Рисперидон	0–4,9
Галоперидол	0,2–0,69
Кветиапин	0–2,2

инсулиновой недостаточности, при диабете II типа отмечается относительный дефицит инсулина, который может варьировать в широких пределах – от инсулинорезистентности до разнообразных дефектов секреции инсулина. Сахарный диабет II типа чаще встречается у пациентов в возрастной группе старше 40 лет (6, 11).

Сведения о возникновении гипергликемии, спровоцированной нейролептиками, впервые были представлены в сообщениях по изучению фенотиазиновых производных в 1964 году (6, 11, 26, 43, 51). В дальнейшем было показано, что типичные нейролептики могут вносить изменения в глюкозоинсулиновый гомеостаз (6, 11, 26, 29). Так, хлорпромазин прежде использовали для предотвращения гипогликемии у пациентов со злокачественной инсулиномой (30). Он также вызывал гипергликемию у лабораторных животных (6, 11, 19). Кроме того, публиковались сообщения о том, что хлорпромазин может индуцировать гипергликемию у здоровых добровольцев и у пациентов со скрытым диабетом (6, 11, 26, 29).

В последние десятилетия спектр публикаций, связанных с вышеуказанными побочными эффектами, значительно расширился. Наряду с описанием отдельных случаев ГГ и ИНСД на терапии АА, появились публикации, касающиеся в основном эпидемиологических аспектов данной проблемы.

После введения фенотиазинов в клиническую практику частота развития сахарного диабета II типа у больных шизофренией возросла с 4,2% в 1956 году до 17,2% в 1968 году (6, 11). Многие авторы приводят цифры распространенности сахарного диабета у больных шизофренией от 11% до 18%. Недавно опубликованное исследование выявило частоту данного расстройства у больных шизофренией в США, равную 14,9%. Исследование, проведенное в Японии, содержит данные о распространенности сахарного диабета среди больных шизофренией 8,8%. Распространенность сахарного диабета II типа зависит от возраста больных: если в группе 50–59 лет сахарный диабет был диагностирован у 12,9%, то в возрастной группе 60–69 лет – у 18,9% больных (6, 11).

Следует подчеркнуть, что наибольшее количество научно-исследовательских работ по данной проблеме, касается таких АА, как оланзапин и клозапин.

В обзоре литературы с 1970 года по июнь 2000 года было описано 10 случаев гипергликемии и 5 случаев кетоацидоза в связи с оланзапином. Об этом же свидетельствуют и другие авторы (6, 11, 37, 38).

Так S.Nagg и соавт. (32) показали, что у 12% больных, длительно принимавших клозапин, развивался сахарный диабет, при этом у 10% отмечались нарушения толерантности к глюкозе. По отдельным сообщениям других авторов (6, 11, 20, 22, 25, 27, 36, 54, 55), описаны единичные случаи развития кетоацидоза, сахарного диабета, нарушения толерантности к глюкозе при терапии оланзапином, клозапином, rispидоном.

Следует отметить, что в настоящее время не существует убедительных фармако-эпидемиологических данных о том, что антипсихотические препараты различаются между собой по способности вызывать нарушения регуляции уровня глюкозы (41). Так ретроспективный анализ более 30 000 случаев назначения антипсихотической терапии в США и Великобритании не показал статистически достоверных различий между классическими и атипичными антипсихотиками по частоте развития эндокринных побочных эффектов, связанных с нарушением уровня глюкозы (6, 11).

Дистиреоз. Установлено, что уровень нарушений тиреоидного метаболизма у больных с психической патологией выше, чем в общей популяции, где он встречается с частотой до 6%. MacSweeney и соавт. (цит. 44) отмечали, что уровень встречаемости дистиреоза у больных шизофренией с наследственной отягощенностью по заболеваниям щитовидной железы значительно выше, чем у пациентов без таковой. Преобладание одной или более тиреоидных дисфункций у пациентов с психической патологией, по данным других авторов (44), ранжируется от 6 до 49%. Авторы отмечают, что наиболее распространенными являются транзиторная гипертироксинемия и так называемый «эутиреоидный синдром», для которого характерны нарушения процесса дейодирования тироксина в трийодтиронин.

По данным L.W.Reiser (цит. по 44), явления дистиреоза на фоне проведения терапии нейролептиками у женщин встречаются в 7 раз чаще, чем у мужчин, причем, если у женщин дисфункция щитовидной железы чаще предшествует психическому заболеванию, то у мужчин в большинстве случаев возникает после манифестации шизофренического процесса.

По данным М.Б.Таллера (16), проявления дистиреоза отмечались в 9,1% случаев у больных шизофренией. Анализ полученных им данных показал, что явления дистиреоза чаще встречались у женщин в возрастном периоде от 30 до 60 лет. Было отмечено, что при рекуррентном течении шизофренических симптомов дистиреоза встречались в 22,6%, при приступообразно-прогредиентном – в 29%, а при непрерывнотекущей – в 48,4% случаев.

Исследования последних лет, касающиеся изучения гормонального профиля тиреоидной оси при психических заболеваниях, выявили разнонаправленность колебаний уровней как ТТГ, так и периферических гормонов щитовидной железы (Т3 и Т4), которые встречаются в 20–49% случаев у больных шизофренией (44).

Механизмы развития ГП, МС и дистиреоза при антипсихотической терапии. Общим биохимическим свойством для всех нейролептиков является их способность блокировать постсинаптические дофаминэргические рецепторы с компенсаторным усилением синтеза и метаболизма дофамина. Нейролептики, вызывающие выраженные нейроэндокринные побочные эффекты, связанные, в частно-

сти, с увеличением выработки гормона пролактина, снижением содержания гормона роста, функциональные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГТТ) системе оказывают сильное блокирующее действие на D₂ рецепторы в тубероинфундибулярной системе (гипоталамус, гипофиз) головного мозга (2, 4, 10, 11).

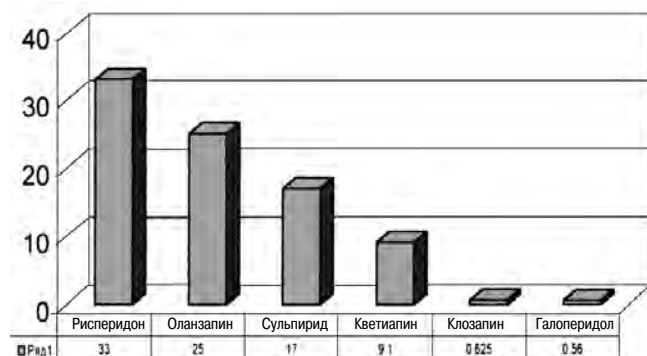
В результате нейрхимических исследований к настоящему времени установлено, что нейролептики имеют смешанный профиль рецепторной активности, который представлен на табл. 2.

Как видно из таблицы, помимо блокады D₂-рецепторов они блокируют и другие подтипы дофаминовых рецепторов, а именно – D₁, D₃, D₄, а также серотониновые, гистаминовые, мускариновые, адренэргические и холинэргические.

Когда стало известно, что секреция гормонов передней доли гипофиза, к которым относится пролактин, также регулируется аминэргическими нейронами (4, 21) и начались фармакоэндокринологические исследования особенностей воздействия психотропных препаратов на секрецию пролактина. По данным различных исследователей (4), применение нейролептиков ведет к значительному увеличению уровня пролактина. Причем препараты с высоким сродством к D₂ рецепторам вызывают особенно сильную секрецию пролактина, тогда как антипсихотики с низким сродством вызывают меньший выброс пролактина, а если и вызывают, то только в больших дозах.

Эти предположения подтверждены данными E. Richelson (цит. по 4), полученными *in vitro* (рисунк).

Из данных, представленных на рисунке, следует, что различная степень способности нейролептиков блокировать дофаминовые D₂-рецепторы позволяет в определенной мере предсказать развитие



Блокада нейролептиками D₂ рецепторов

гиперпролактинемии. Так, рисперидон, галоперидол, сульпирид и оланзапин, обладая большей способностью к блокаде дофаминовых рецепторов, вызывают развитие гиперпролактинемии, тогда как кветиапин и клозапин ее не вызывают.

В последние годы особое внимание исследователей привлечено к изучению вопросов функционирования серотонинэргических систем мозга, в связи с тем, что новое поколение антипсихотических препаратов в большей степени блокирует 5HT₂, чем D₂ рецепторы. Известно, что серотонинэргическая система оказывает модулирующее влияние на дофаминэргические структуры. Предполагают, что серотонин угнетает высвобождение дофамина, тогда как блокада постсинаптических серотониновых рецепторов ведет к увеличению содержания дофамина. По-видимому, подобный механизм взаимодействия серотонина и дофамина в тубероинфундибулярной области приводит к уменьшению выраженности явлений ГП. Кроме того, блокада 5HT_{2A} рецепторов может приводить к нарушению эякуляции у мужчин, а влияние нейролептиков на 5HT_{2C} рецепторы связывают с усилением аппетита и повышением массы тела. Имеются данные о том, что блокада 5HT_{1A} рецепторов снижает уровень инсулина и вызывает гипергликемию, а также опосредованно способствует развитию резистентности к инсулину. Нарушения пищевого поведения, приводящие к увеличению веса тела, могут быть связаны и с блокирующим действием нейролептиков на H₁ гистаминовые рецепторы.

Результаты многочисленных экспериментальных исследований, проведенных с целью установления силы аффинитета нейролептиков с различными видами нейрорецепторов, суммированы и в сравнительном аспекте представлены в табл. 3, составленной С.Н. Мосоловым (10).

Исходя из данных табл. 3 и рисунка, следует ожидать, что сульпирид и галоперидол вызывают выраженную гиперпролактинемию и фактически не вызывают прибавку веса в связи с мощной блокадой D₂ рецепторов и отсутствием влияния на 5HT_{2C} рецепторы. Применение рисперидона отличается слабой или умеренной ГП и незначительной прибавкой веса в связи с блокадой как D₂, так и 5HT₂ рецепторов. Клозапин, оланзапин и кветиапин не вызывают развития ГП, однако обладают способностью повышать вес и аппетит (бульшая блокада 5HT₂, чем D₂ и D₃ рецепторов, а также блокада H₁ рецепторов).

Таблица 2

Профиль рецепторной активности антипсихотиков

Рисперидон	Оланзапин	Сульпирид	Кветиапин	Клозапин	Галоперидол
D ₁ , D ₂ , D ₃ -дофамин. 5HT _{2A} , 5HT _{2C} -серотонин. H ₁ -гистамин. α ₁ и α ₂ -адренерг.	D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₄ -дофамин. 5HT _{2A} , 5HT _{2C} -серотонин. H ₁ -гистамин. α ₂ -адренерг. M ₁ -мускарин.	D ₂ , D ₃ , D ₄ -дофамин.	D ₁ , D ₂ , D ₃ -дофамин. 5HT _{1A} , 5HT _{2A} -серотонин. H ₁ -гистамин. α ₁ и α ₂ -адренерг.	D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₄ -дофамин. 5HT _{1A} , 5HT _{2A} -серотонин. M ₁ -мускарин. H ₁ -гистамин. α ₂ -адренерг.	D ₁ , D ₂ , D ₃ -дофамин. 5HT _{2A} -серотонин. H ₁ -гистамин. α ₁ и α ₂ -адренерг.

Сравнительная сила блокирующего действия нейролептиков на рецепторы мозга

Рецепторы Препарат	D ₁	D ₂	D ₃	5HT _{1A}	5HT _{2A}	5HT _{2C}	α ₁	α ₂	M ₁	H ₁
Супльпирид	-	++	++	-	-	?	-	-	-	-
Галоперидол	+	++++	+++	-	++	-	++	+/-	-	+/-
Рisperидон	+	++++	++	+	+++	+	+++	+++	-	+(+)
Клозапин	+/-	+	+/-	+/-	+++	++	+++	++	+++	++
Оланзапин	++	+++	++	-	+++	+(+)	++	+(+)	+++	+++
Кветиапин	+/-	+	+	+	++	+/-	++	+(+)	-	++

Примечание: «?» – нет данных; «+» – слабая активность; «-» – отсутствие связывающей активности; «+/-» – связывающая активность сомнительна; «+(+)» – слабая или умеренная активность; «++» – умеренная активность; «+++» – выраженная активность; «++++» – максимальная активность (лидирующий по этому действию препарат).

Однако простая экстраполяция данных о рецепторной предпочтительности и силе аффинитета того или иного антипсихотика, полученная *in vitro*, на клинические условия не всегда правомерна, в связи с наличием других факторов, участвующих в развитии нейроэндокринных дисфункций (4, 10).

И если взгляды на механизмы развития ГП у большинства исследователей совпадают и не вызывают больших разногласий, то относительно причин возникновения метаболических эндокринных нарушений и дисфункций со стороны ГГТ-оси, сопутствующих нейролептической терапии, единого мнения на настоящий момент нет.

Высказывается целый ряд гипотез (включая увеличение потребления пищи, малоподвижный образ жизни) (6, 11), объясняющих связанное с нейролептиками увеличение массы тела у больных шизофренией (6, 11, 49). S.Roger и соавт. (цит. по 50) в своих исследованиях проверили возможные механизмы увеличения веса у этого контингента больных, а также возможные причины, увеличивающие их подверженность развитию указанного побочного эффекта, такие как инертность, негативные симптомы, малая возможность к обучению, социально-экономический статус, госпитализм. Они подтверждают, что увеличение веса, связанное с приемом некоторых новейших антипсихотиков, выше, чем при применении типичных нейролептиков.

Ряд исследователей указывает на возможную связь прибавки в весе с нейрогормональными и нейропептидными изменениями (6, 11, 35, 40). Так, например, по данным С.Е.Кого (36) увеличение массы тела при терапии оланзапином может происходить при повышении секреции лептина.

Ожирение может быть связано с повышением уровня андрогенов у женщин и снижением их уровня у мужчин. Данные изменения гормонального статуса снижают чувствительность нейронов насыщения в гипоталамусе. Кроме того, повышение уровня пролактина может прямо способствовать увеличению веса тела за счет снижения чувствительности к инсулину или же опосредованно за счет дальнейшего нарушения уровня периферических половых гормонов (6, 11).

Интересно отметить, что по данным ряда исследований, наиболее выраженное увеличение массы тела отмечается у пациентов с исходно низким весом. Однако, по данным других сообщений, подобной связи обнаружено не было. Отмечается также, что прибавка веса, связанная с нейролептиками, может быть серьезной проблемой для пациентов детского и подросткового возраста, в связи с возрастными нейроэндокринными особенностями (6, 11, 49).

V.S.Basile и соавт. (цит. по 50), подтвердили значение генетических факторов, оказывающих влияние на развитие побочных эффектов, таких как ожирение, у больных шизофренией. Например, у больных, склонных к увеличению веса при лечении клозапином, генетический анализ показал различие по гену серотониновых рецепторов HTR2C, адренэргических рецепторов ADRB3, ADRA1A и фактора некроза опухоли TNF-α по сравнению с больными, вес которых при приеме клозапина не изменялся (11).

Относительно предполагаемых механизмов развития нарушений регуляции глюкозы, возникающих в результате приема нейролептиков, мнения многих авторов неоднозначны. Практически все исследователи сходятся на том, что влияние антипсихотических препаратов на колебания уровня глюкозы не вполне ясны. По-видимому, причинно-следственные отношения, касающиеся нарушения метаболизма глюкозы имеют мультифакторный характер. С одной стороны, определенную роль играют наследственная и половая предрасположенности; с другой – различные метаболические нарушения: прибавка веса; антагонизм антипсихотиков к гистамину, серотонину и дофамину вследствие особенностей воздействия нейролептиков на соответствующие рецепторы ЦНС; влияние на секрецию лептина, С-пептида, инсулина, а также других нейропептидов и гормонов (кортизола, СТГ и др.); нарушения липидного обмена (6, 11, 55).

Одним из наиболее сложных и малоизученных вопросов нейроэндокринных дисфункций являются механизмы развития дистиреоза у больных шизофренией в процессе нейролептической терапии. Исторический интерес представляет гипотеза, выдвинутая в 1932 году Gjessing (цит. по 44), который предполагал, что наличие взаимосвязей между нару-

шениями основного обмена и азотистого баланса у больных шизофренией связано с изменениями функции щитовидной железы. В 50-е годы XX столетия M.Reiss и соавт. (цит. по 2), сопоставляя результаты функциональной активности щитовидной железы, полученные с помощью радиоактивного йода, с данными основного обмена, выявили разнонаправленность этих процессов. Так, повышение показателей функции щитовидной железы соответствовало нормальным или пониженным цифрам основного обмена и наоборот. На основании проведенных исследований авторы пришли к выводу о том, что у больных шизофренией значительно снижается чувствительность тканей и органов (особенно головного мозга) к воздействию гормонов щитовидной железы, а ткани самой щитовидной железы обнаруживают пониженную чувствительность к тиреотропным гормонам гипофиза значительно чаще, чем у здоровых пробандов.

Результаты исследований, касающихся влияния нейролептических препаратов на состояние ГГТ-системы (как гормональные, так и клинические показатели) неоднозначны и противоречивы. Выявленные в исследованиях М.Б.Таллера (16) диссоциации между клиническими проявлениями дистиреоза и лабораторными данными позволили высказать предположение о лежащей в основе этой нейроэндокринной дисфункции дизэнцефальной патологии. Тиреоидные гормоны оказывают множественные эффекты на ЦНС, в частности, на ее лимбические структуры, выработку серотонина и норэпинефрина, тем самым вовлекаясь в патогенез психических расстройств. Однако до настоящего времени нет единого мнения о регуляторном каскаде, посредством которого гормоны ТТГ-системы вовлечены в эти процессы (44).

Тем не менее, одной из возможных причин развития дистиреоза при терапии нейролептиками может являться повышение чувствительности β -адренергических нейронов катехоламинергической системы, приводящее к повышению уровня ТТГ, а затем и периферических гормонов (Т3 и Т4). S.Ramschak-Schwarzer и соавт. (цит. по 44) отмечают, что антипсихотики влияют на синтез и метаболизм тиреоидных гормонов на разных уровнях, в том числе и на гипоталамическом, поскольку антипсихотики оказывают свое действие в основном посредством моноаминергической и серотонинергической систем, а ТТГ контролируется теми же системами. Существует мнение, что различный фармакологический профиль препаратов, в частности, дофаминергическое действие, альфа-адренергическое и серотонинергическое по-разному отражаются на метаболизме тиреоидных гормонов. Так, при исследовании состояния ГГТ-оси на терапии атипичным нейролептиком клозапином отмечалось снижение Т4-свободного, тироксिनотического индекса, а также сниженный ТТГ-ответ на введение тиролиберина. При терапии кветиапином отмечались схожие тенденции в изменениях гормонального профиля тиреоидной оси, которые самостоятельно купировались после отмены препарата (44).

Клинические аспекты

Гиперпролактинемия. Клиническая картина ГП различается в зависимости от пола. В первую очередь ГП приводит к нарушениям половой функции. У женщин наблюдаются нарушения менструального цикла, которые могут проявляться аменореей (отсутствие менструации 6 мес. и более), олигоменореей (скудные менструации 1 раз в 2–3 мес.), ановуляторными циклами (менструальные циклы без овуляции и образования желтого тела), менометроррагией (обильными менструациями), укорочением лютеиновой фазы и бесплодием. У мужчин снижается половое влечение и потенция, развиваются олигозооспермия и бесплодие. Иногда единственным симптомом ГП является галакторея. В этом случае также имеются половые различия. У женщин галакторея, не связанная с беременностью и кормлением, встречается, по мнению разных авторов, от 30 до 80% случаев и связана с нормальным или повышенным содержанием эстрогенов. Истечение жидкости из сосков, напоминающее галакторею, может наблюдаться и в отсутствие ГП – при папилломатозе и раке молочной железы. Поэтому важно исключить указанные заболевания молочных желез.

Как у мужчин, так и у женщин степень выраженности галактореи различна – от выделения нескольких капель лишь при надавливании на молочную железу, до спонтанной галактореи. В зависимости от этого галакторея подразделяется на несколько вариантов: интермиттирующую (непостоянную), а также, когда наблюдаются одиночные капли при сильном надавливании на молочные железы, обильные выделения при несильном надавливании на молочные железы, спонтанные выделения из молочной железы.

Следует подчеркнуть, что недостаточность эстрогенов при ГП у женщин является также причиной повышения массы тела, задержки жидкости и остеопороза. У больных с ГП может иметь место «нечистота кожных покровов» в виде акне, а также может развиваться гирсутизм. У мужчин ГП может сопровождаться гинекомастией (увеличением молочных желез), размягчением яичек, реже встречаются остеопороз и акне.

Метаболический синдром (ожирение, гиперликемия, ИНСД, кетоацидоз). Термин «ожирение» означает избыточное накопление жира в организме, приводящее к увеличению массы тела на 20% и более от средних нормальных величин («идеальная масса тела») (3, 9).

В большинстве стран избыточный вес определяют исходя из индекса массы тела (ИМТ) или индекса Кетле – отношение массы тела, выраженной в килограммах к квадрату роста в метрах. Значение индекса Кетле 25,0–27,0, как соответствующее максимально допустимой массе тела, подтверждается большим числом эпидемиологических исследований (3, 6, 11).

По данным ВОЗ, избыточным вес считается при ИМТ>25, а при ИМТ>30 диагностируется ожирение. Под фармакогенным увеличением веса приня-

то понимать побочный эффект препарата в виде повышения массы тела более 5–7% в период его применения (11).

Большое клиническое значение имеет не только степень нарастания массы тела, но и специфика распределения жировой ткани. Действительно, в тех случаях, когда основная масса жира расположена на туловище и в брюшной полости, возрастает вероятность развития заболеваний, связанных с ожирением (артериальная гипертония, сахарный диабет II типа и др.) как у психически здоровых лиц, так и у больных шизофренией, получающих нейролептики (3, 6, 11).

Не менее серьезным побочным эффектом терапии антипсихотическими препаратами, нередко связанным с увеличением массы тела, является нарушение уровня глюкозы в крови. Нарушение толерантности к глюкозе может проходить несколько стадий и клинически проявляться в трех состояниях: гипергликемия (ГГ), сахарный диабет II типа или инсулиннезависимый (ИНСД) и кетоацидоз (9).

Если существующая гипергликемия длительное время может не сопровождаться клиническими признаками, то ИНСД сопровождается рядом симптомов, к которым относятся повышенное мочеотделение, неестественные жажда или голод, быстрая утомляемость, сонливость, зуд кожных покровов, расстройства зрения и др. (9). Одним из осложнений ИНСД является диабетический кетоацидоз, возникающий из-за абсолютного или относительного дефицита инсулина за несколько дней и часов, который при отсутствии адекватных терапевтических мероприятий может привести к развитию коматозного состояния. Клиническая картина кетоацидоза характеризуется абсолютным или относительным дефицитом инсулина; развитием болезненного состояния в течение нескольких дней или часов; полной потерей сознания; шумным дыханием (типа Куссмауля); резким запахом ацетона изо рта; сухостью и цианотичностью кожных покровов; сужением зрачков; нитевидным пульсом.

Дистиреоз. Под термином дистиреоз, предложенным в 1973 году А.И.Белкиным (2), следует понимать мозаичность представленности клинической картины симптомов как гипертиреоза, так и гипотиреоза.

К явлениям 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. К явлениям гипотиреоза относятся: слабость, повышенная утомляемость, 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 увели-

чение до 1–2 степени при сохранении подвижности и эластичности (2, 9, 16).

Основные факторы риска возникновения эндокринных побочных эффектов антипсихотиков. В доступной нам литературе были обнаружены сведения о факторах риска возникновения ожирения, нарушения толерантности к глюкозе и дистиреоза, тогда как исследований, касающихся факторов риска развития ГП, выявить не удалось.

В табл. 4 и 5 приводятся обобщенные данные о факторах риска метаболических эндокринных расстройств.

К факторам риска развития дистиреоза относят наследственную отягощенность больных шизофренией по заболеваниям щитовидной железы, катоническую симптоматику, а также наличие условно-пропорционального типа МФК. Не следует также забывать о том, что у больных с явлениями гипертиреоза повышается риск возникновения при лечении нейролептиками дистонических реакций, психомоторного возбуждения и нарушений ритма сердечной деятельности (2, 16).

Принципы коррекции и профилактики. Имеющиеся на настоящий момент литературные данные о проведении коррекционных мероприятий нейроэндокринных дисфункций у больных шизофренией, носят единичный характер (4, 6, 11).

Учитывая механизм развития патологической ГП, примером которой является нейролептическая ГП, имеется возможность воздействия с помощью корректоров на различные звенья этой патологической цепи (табл. 6).

Таблица 4

Основные факторы риска увеличения веса при антипсихотической терапии

- | |
|--|
| 1 Биологические и генетические: <ul style="list-style-type: none">- особенности метаболических процессов;- предрасположенность к диабету;- нейрогормональные и нейропептидные изменения. |
| 2 Клинико-демографические: <ul style="list-style-type: none">- женский пол;- молодой возраст;- низкий вес до начала терапии;- инертность, негативные симптомы;- снижение физической активности. |
| 3 Социальные и поведенческие: <ul style="list-style-type: none">- изменение социального и экономического статуса;- изменение пищевого поведения;- малая возможность к обучению. |

Таблица 5

Факторы риска возникновения гипергликемии при антипсихотической терапии

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- диагноз шизофрении;- избыточный вес до начала лечения;- увеличение веса более чем на 10% во время приема препарата;- нарушение регуляции глюкозы;- артериальная гипертензия >140/90 мм рт. ст.;- наличие сахарного диабета у родственников;- возраст >45 лет. |
|---|

Таблица 6

Препараты, применяемые для коррекции гиперпролактинемии

I группа:
Предшественники дофамина
- леводопа
- комбинированные препараты: наком, мадопар
II группа:
Стимуляторы центральных и периферических дофаминовых рецепторов
- бромокриптин или парлодел
- лизурид
- перголид
- амантадин
- леготрил
- препараты длительного действия: парлодел LAR, достинекс
III группа:
D ₂ -агонист, не относящийся к производным спорыньи
- норпролак

С этой целью используют различные фармакологические препараты, которые по механизмам дофаминстимулирующего эффекта разделяются на ряд групп (9).

К первой группе относятся предшественники дофамина – леводопа, а также комбинированные препараты типа накома и мадопара. Однако в связи с побочным действием, которое обусловлено периферическим дофамином, предпочтение в терапии гиперпролактинемии отдаётся препаратам второй группы – стимуляторам центральных и периферических дофаминовых рецепторов: бромокриптин, лизурид, перголид, амантадин, лерготрил и др. Из перечисленных лекарственных средств наибольшее распространение получил бромокриптин. В последние годы разработаны препараты длительного действия, такие как парлодел LAR, а также препарат достинекс. Длительный опыт применения препаратов второй группы показал, что часть больных с ГП остаются резистентными к терапии и для снижения уровня пролактина требуются высокие дозы корректоров, что, естественно, связано с возможными осложнениями. В связи с этим был разработан новый D₂-агонист норпролак, не относящийся к производным спорыньи, который нормализует содержание пролактина у больных, резистентных к бромокриптину (9).

Диета и поведенческая терапия являются основными способами борьбы с увеличением веса, вызванным нейролептиками. В предварительных исследованиях эффективности поведенческой терапии связанного с этим расстройством доказана возможность значительного кратковременного снижения веса. Появились работы о возможности фар-

макологической коррекции нейролептического ожирения. Например, возможно применение избирательных антагонистов гистаминовых рецепторов 2 типа. В частности, низатидин показал способность уменьшать вызванное оланзапином увеличение веса. Агонисты дофамина (амантадин и др.) также способны противодействовать ожирению, вызванному оланзапином (6, 11). При выявлении ГГ и ИНСД применяются, как правило, оральные гипогликемические препараты и инсулинотерапия, а в отдельных случаях требуется отмена АА (6, 11).

Активное лечение легких форм дистиреоза, по мнению ряда авторов (2, 16, 44), у больных шизофренией считается нецелесообразным, поскольку оно может оказывать неблагоприятное влияние как на клиническую картину шизофренического процесса, так и на повышение чувствительности к нейролептикам, что может приводить, в частности, к развитию сердечной дизритмии.

Не вызывает сомнений тот факт, что появление любых, в том числе вышеперечисленных эндокринных побочных эффектов при терапии антипсихотическими препаратами, в значительной мере ухудшает комплаенс между врачом и пациентом. Повышается риск нарушений режима приёма препаратов, а иногда и полного отказа пациентов принимать их, вне зависимости от необходимости продолжения лечения по основным показаниям.

Следует подчеркнуть, что в подобных ситуациях тактика врача может быть двоякой.

1. С одной стороны, в случае клинической выраженности и значимости для пациента побочных эндокринных эффектов, возможно, более оправданным является перевод больного на прием препарата иной химической группы, обладающего иным спектром побочных эффектов.

2. С другой стороны, если применяемый антипсихотический препарат является предпочтительным в данном конкретном случае, а эндокринные нарушения минимальны, то целесообразна следующая терапевтическая тактика: медленная титрация или снижение дозы препарата; мониторинг уровня глюкозы, пролактина и тиреоидных гормонов (особенно в первые 3–4 мес. терапии); ЭКГ-исследования, УЗИ щитовидной железы; учет факторов риска: больные с уровнем глюкозы натощак >6,1 ммоль/л; отягощенная наследственность по диабету и заболеваниям щитовидной железы; ожирение; артериальная гипертензия; высокий уровень триглицеридов; наличие диабета во время беременности; поликистоз яичников; назначения коррекционных мероприятий. Необходима также консультация психоэндокринолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний. – М.: Медицина, 1974. – 471 с.
2. Белкин А.И., Лакуста В.Н. Биологическая терапия психических заболеваний / Под ред. В.В. Ковалева. – Кишинев: Штиница, 1983. – 216 с.

3. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. – М.: Медпрактика, 2002. – 128 с.

4. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Комиссаров П.С. и соавт. Проблема гиперпролактинемии при терапии антипсихотическими препаратами // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, Вып.

1.– С. 164–169.

5. Горобец Л.Н., Литвинов А.В. Исторические аспекты и современный этап развития психонейроэндокринологии // Современные проблемы психиатрической эндокринологии. – М., 2004. – С. 6–22.

6. Горобец Л.Н., Ермолаева Л.Г., Жмурина М.В. Проблема увеличения веса и развития сахарного диабета при нейролептической терапии шизофрении // Метаболические побочные эффекты и осложнения при психофармакотерапии (Приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия») / Под ред. И.Я. Гуровича и А.Б. Шмуклера. – М., 2003. – С. 22–28.

7. Гурович И.Я. Побочные эффекты и осложнения при нейролептической терапии больных шизофренией. Дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1971. – 443 с.

8. 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.

9. Лавин Н. Эндокринология. – М.: Практика, 1999. – 803 с.

10. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М., 2002. – С. 47–82.

11. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, Вып. 2. – С. 162–171.

12. Орловская Д.Д. Нейроэндокринные факторы при шизофрении и их связь с типом течения заболевания. Дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1966. – 425 с.

13. Орловская Д.Д. Роль эндокринных факторов в патогенезе шизофрении // Актуальные проблемы невропатологии и психиатрии. – М.: Медицина, 1974. – С. 212–222.

14. Свет-Молдавская Е.Д. Гинекологические заболевания у психически больных женщин. – М., 1958. – 87 с.

15. Свет-Молдавская Е.Д. Изучение эндокринных нарушений у психически больных женщин // Гормональные нарушения при некоторых нервно-психических заболеваниях. – М., 1957. – С. 92–119.

16. Таллер М.Б. Психофармакотерапия и морфофункциональная предрасположенность в генезе эндокринных расстройств больных шизофренией. Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1986. – 168 с.

17. Allison D.B., Fontaine K.R., Heo M. et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. – 1999. – Vol. 60. – P. 215–220.

18. Allison D.B., Mentor J.M., Heo M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // Am. J. Psychiatry. – 1999. – Vol. 156, N 11. – P. 1686–1696.

19. Ammon H.P., Orci L., Steinle J. Effect of chlorpromazine (CPZ) on insulin release in vivo and in vitro in the rat // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1973. – Vol. 187. – P. 423–429.

20. Anand P., Popli A.P., Konicki P.E. et al. Clozapine and associated diabetes mellitus // J. Clin. Psychiatry. – 1997. – Vol. 58. – P. 3.

21. Arneson G.A. Phenothiazine derivatives and glucose metabolism // J. Neuropsychiatry. – 1964. – Vol. 5. – P. 181.

22. Beasley C.M. Safety of olanzapine // J. Clin. Psychiatry. – 1997. – Vol. 15, N 2. – P. 19–21.

23. Bernstein J.G. Induction of obesity by psychotropic drugs // Ann. NY Acad. Sci. – 1987. – Vol. 499. – P. 203–215.

24. Bleuler M. Endokrinologische Psychiatrie. – Schtuttgart: Thieme, 1954. – 498 p.

25. Bonanno D.G., Davydov L., Botts S.R. Olanzapine-induced diabetes mellitus // Ann. Pharmacother. – 2001. – Vol. 35, N 5. – P. 563–565.

26. Dagli A.J. Severe hyperglycaemia following ingestion of chlorpromazine // J. Assoc. Physicians India. – 1984. – Vol. 32. – P. 762–763.

27. Dawn A.I., Roper T.A., Riley J.A. Diabetic ketoacidosis and clozapine // Am. J. Psychiatry. – 1997. – Vol. 10. – P. 493–495.

28. Doss F.W. The effect of antipsychotic drugs on body weight: a retrospective review // J. Clin. Psychiatry. – 1979. – Vol. 40. – P. 528–530.

29. Erle G., Basso M., Federspil G. et al. Effect of chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1977. – Vol. 11. – P. 15–18.

30. Federspil G., Casar D., Stautffacher W. Chlorpromazine in the treatment of endogenous organic hyperinsulinism // Diabetologia. – 1974. – Vol. 10. – P. 189–191.

31. Green J.K., Goisman R.M. et al. Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action // Gen. Hosp. Psychiatry. – 2000. – Vol. 22. – P. 224–235.

32. Hägg S., Joelsson L., Mjordan T. et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications // J. Clin. Psychiatry. – 1998. – Vol. 59, N 6. – P. 294–299.

33. Kamath V., Jones C.N., Yip J.C. et al. Effects of a quick-release form of bromocriptine (Ergoset) on fasting and postprandial plasma glucose insulin lipid and lipoprotein concentration in obese nondiabetic hyperinsulinemic women // Diabetes Care. – 1997. – Vol. 20. – P. 1697–1701.

34. Kleinberg D.L., Davis J.M., De Coster R. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone // Clin. Psychopharmacology. – 1999. – Vol. 19. – P. 57–61.

35. Klein S., Coppack S., Mohamed-Ali V., Landt M. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans // Diabetes. – 1996. – Vol. 45, N 7. – P. 984–987.

36. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J. et al. Schizophrenia and disorders with psychotic features diabetes // Br. Med. J. – 2002. – Vol. 3. – P. 325–243.

37. Liebziet K.A., Markowitz J.S., Caley C.F. New onset diabetes and atypical antipsychotics // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2001. – Vol. 11, N 1. – P. 25–32.

38. Linder Mayer J.P., Nathan A.M., Smith R.C. Hyperglycaemia associated with the use of atypical antipsychotics // J. Clin. Psychiatry. – 2001. – Vol. 62. – Suppl. 23. – P. 30–38.

39. Masand P.S., Blackburn C.L., Ganguli R. et al. Weight gain associated with the use of antipsychotic medications // J. Clin. Psychiatry. – 1999. – Audiograph Series. – P. 2.

40. Melkersson K.I., Halting A.L., Brismar K.E. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses // J. Clin. Psychiatry. – 2000. – Vol. 61, N 10. – P. 742–749.

41. Mir S., Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia // International Clinical Psychopharmacology. – 2001. – Vol. 16. – P. 63–74.

42. Peuskens J. Prolactin in schizophrenia: a literature review // Clear perspectives. – 1997. – Vol. 1, Issue 3. – Management issues in schizophrenia. – 42 p.

43. Proakis A.G., Mennear J.H., Miya T.S. et al. Phenothiazine-induced hyperglycemia: relation to CNS and adrenal effects // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1971. – Vol. 137. – P. 1385–1388.

44. Psychoneuroendocrinology: the scientific basis of clinical practice / O.M. Wolkowitz, A.J. Rothschild (Eds.). – Washington, London: American Psychiatric Publishing, 2003. – 588 p.

45. Schriber S., Segman R.H. Risperidone-induced galactorrhea // Psychopharmacology. – 1997. – Vol. 130. – P. 300–301.

46. Shiwach R.S., Carmody T.J. Prolactogenic effect of risperidone in male patients: a preliminary study // Acta Psychiatr. Scand. – 1998. – Vol. 98. – P. 81–83.

47. Silverstone T., Smith G., Coodall E. Prevalence of obesity in patients receiving depot antipsychotics // Br. J. Psychol. – 1988. – Vol. 153. – P. 214–217.

48. Stanton J.M. Weight gain associated with neuroleptic medication: a review // Schizophr. Bull. – 1995. – Vol. 21. – P. 463–472.

49. Stern J., Hirsch J., Blair S. et al. Weighing the options: criteria for evaluating weight-management programs // The Committee to Develop Criteria for Evaluating the Outcomes of Approaches to Prevent and Treat Obesity. – Obes. Res. – 1995. – Vol. 3, N 6. – P. 591–604.

50. Sussman N. Weight gain and glucose regulation during antipsychotic drug treatment // J. Clin. Psychiatry. – 2001. – Vol. 62, Suppl. 23. – P. 3–4.

51. Tonnard-Neumann E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women // Am. J. Psychiatry. – 1968. – Vol. 124. – P. 978–982.

52. Tran P., Lu Y., Sanqlez T. et al. Olanzapine in the treatment of schizoaffective disorder // Presented at the 36th annual NCDEU meeting, Boca Raton, FL., 1996.

53. U.S. Department of Health and Human Services: 1989 National Health Interview Survey. – CD-ROM Series. – 1993. – 10 (3).

54. Wirshing D.A., Spelberg B.J., Erhart S.M. et al. Novel antipsychotics and new onset diabetes // Biol. Psychiatry. – 1998. – Vol. 44. – P. 778–783.

55. Yazici K.M., Erbas T., Yazici A.H. The effect of clozapine on glucose metabolism // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 1998. – Vol. 106. – P. 475–477.