

Этиопатогенетические аспекты метаболических расстройств у психически больных при терапии атипичными антипсихотическими препаратами (обзор литературы)

Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В.

ФГУ «МНИИП» Минздравсоцразвития РФ, Москва, ул. Потешная, 3

РЕЗЮМЕ: Обзор посвящен одной из актуальных тем в психиатрии – метаболическим расстройствам у психических больных в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами. Представлены основные этиопатогенетические механизмы данных нарушений. Показана взаимосвязь метаболических нарушений с нейролептической терапией у больных с расстройствами шизофренического спектра. Рассмотрены ведущие гипотезы метаболических расстройств (рецепторная; гормональная; генетическая).

Ключевые слова: шизофрения, метаболизм, серотонин, гистамин, инсулинорезистентность, гипергликемия, инсулин независимый сахарный диабет, дислипидемия, лептин, адипонектин, ФНО, пептиды.

Изучение различных аспектов терапии у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра является одной из актуальных задач психиатрии. Применение нового поколения нейролептиков, так называемых атипичных антипсихотиков (АА), вывело метаболические расстройства на первый план среди ведущих побочных эффектов при проведении антипсихотической терапии у указанных больных [2,9,13,23].

В зарубежной научной литературе последних лет описываются различные нейроэндокринные дисфункции (НЭД), среди которых большое место занимают метаболические расстройства разной структуры и степени выраженности [12,25,58,84]. Доля пациентов с избыточной массой тела на фоне приема этих препаратов варьирует в пределах от 40 до 62%. К примеру, 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].

По мнению ряда авторов, изменения метаболизма у больных при применении АА могут проявляться субклинически и регистрироваться только при проведении параклинических (повышения уровней липидов, глюкозы, различных гормональных показателей в сыворотке крови), антропометрических (повышение массы тела, не достигающей до степени ожирения) и физикальных (периодические подъемы артериального давления) исследований. Такие нарушения можно назвать метаболическими сдвигами доклинического уровня [23]. Ранее в литературе описывались отдельные клинические признаки нейролептических метаболических расстройств (НМР) у психически больных. Современные исследования чаще указывают на сочетание нескольких клинических признаков НМР, которые объединяются в синдром, получивший

название метаболического (по версии IDF 2005) [12]. Ряд авторов полагает, что негативные симптомы у больных шизофренией могут способствовать ограничению физической и социальной активности, нездоровому рациону питания с систематическим переизбытком, что естественным образом способствует увеличению массы тела и развитию соматических болезней [41].

Распространенность НМР у лиц с шизофренией среди взрослого населения США составляет 42,6% у мужчин и 48,5% у женщин и значительно превышает показатели в популяции [41,74].

Клиническая значимость данных нарушений, объединенных рамками метаболического синдрома (МС), заключается в том, что они могут значительно ухудшать качество жизни пациентов, формируя развитие и прогрессирование соматических заболеваний [70,99]. Самыми серьезными из них являются гипертоническая болезнь, ИБС, атеросклероз, сахарный диабет. Известно, что продолжительность жизни больных шизофренией сокращается в среднем на 20% по сравнению с общей популяцией [39,45]. Сердечно-сосудистые заболевания, которые у психически больных являются следствием НМР, по оценке ВОЗ, занимают 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]. Другой фактор, требующий внимания к данной проблеме, это то, что метаболические расстройства зачастую служат поводом для отказа пациента от лечения эффективными для стабилизации его психического состояния препаратами [18]. С целью подбора адекватной метаболической коррекционной терапии, для улучшения соматического здоровья и качества жизни больных, соблюдения ими приверженности назначенной

антипсихотической терапии весьма актуальным является изучение совокупности этиопатогенетических механизмов НМР.

Этиология НМР у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра

Как показывают многочисленные исследования, этиология НМР у психически больных имеет многофакторную природу. Сюда можно отнести фармакологические, нозологические, биологические, генетические, психо-социальные и другие факторы, активно участвующие в формировании метаболических нарушений у лиц данной категории. Однако среди ученых сложилось единое мнение, что прием нейролептиков, в частности АА, является ведущей причиной формирования МР у психически больных [10, 11, 13, 19, 25, 30, 34].

Нейролептическая природа МР отражена в большинстве научных исследований. Так, в ряде работ указывается на прямую связь между началом терапии АА и возникновением МР [12, 25, 34, 37]. Авторы описывают хронологические особенности МР: сроки появления, нарастания, наибольшей интенсивности и редукции симптоматики МР на фоне приема различных АА.

С целью уточнения этиопатогенетических механизмов формирования метаболических расстройств необходимо обратиться к области нейробиологии, которая активно развивается в последние 10-15 лет. ЦНС является главным регулятором энергетического баланса в организме (прием пищи – расход энергии), и ключевая роль в этом процессе принадлежит гипоталамусу. В конце 80-х годов XX века были выделены центры голода и центры насыщения, расположенные в вентро-латеральных и вентро-медиальных ядрах подбурья. Современные исследования расширили топографию представительства регуляции пищевого поведения в ЦНС [4, 15]. Сюда относят аркуатное ядро, паравентральные ядра, кортикальную часть лимбической системы, куда входят гиппокамп, поясная извилина, инфраорбитальная область, а также миндалина и ядро солитарного тракта. 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, сообщаемые 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].

Установлено, что основным патогенетическим механизмом НМР у психически больных является блокада АА ряда нейромедиаторных рецепторов, в частности, серотониновых (5НТ), дофаминовых (ДА), гистаминовых (Н1), адренолиновых (А), ацетилхолиновых (АХ) и др. [8, 58, 71, 72]. Как утверждает Van K., на основании проведенного им исследования, механизм прибавки массы тела у больных, получающих АА, напрямую связан с блокадой серотониновых, дофаминовых и гистаминовых рецепторов [37].

Активное участие серотониновой системы в развитии МР (ожирение, сахарный диабет) показано в ряде экспериментальных и клинических исследований. Как известно, серотонин является мощным фактором насыщения и играет важную роль в формировании энергетического гомеостаза [20, 50, 71]. Около 90% серотонина синтезируется и накапливается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Он является важным регулятором кишечной моторики, сильным стимулятором гладкой мускулатуры. Серотонин регулирует периферический симпатический термогенез, тем самым участвуя в регуляции расхода энергии организмом [3]. Доказано, что блокада АА 5НТ-рецепторов неизбежно приводит к увеличению массы тела и способствует гипергликемии. Ряд исследований указывают на разноплановый характер блокады двух подтипов серотониновых рецепторов: 5НТ2а и 5НТ1а. Как показали недавние исследования, блокада атипичными нейролептиками 5НТ2а-рецепторов непосредственно путем снижения чувствительности гипоталамических нейронов насыщения приводит у психически больных к перееданию и набору массы тела [71], а опосредованно – к состоянию инсулинорезистентности (ИР) за счет накопления в организме висцеральной жировой ткани. Другие параллельно проводимые исследования подтверждают, что блокада 5НТ1а-рецепторов ответственна за снижение в крови уровня инсулина и формирования состояния гипергликемии [44, 76].

Данные результаты, подтвержденные многими учеными, позволили сформировать общее мнение о том, что разнообразие проявлений НМР с преобладанием увеличения массы тела или гипергликемии (ГГ) у больных на фоне приема АА может служить доказательством выборочной блокады одного из двух подтипов серотониновых рецепторов. Авторы также утверждают, что одновременная блокада 5НТ2а- и 5НТ1а-рецепторов может способствовать развитию клинической картины НМР, включающей нейролептическое ожирение, ГГ или сахарный диабет, триглицеридемию и др. [98].

Многие современные исследования касаются способности АА связывать Н₁-рецепторы, что может приводить к повышению массы тела у пациентов. Исследования, проведенные в последние 5 лет, выявляют четкие корреляции между степенью блокады Н₁-рецепторов атипичными и типичными нейролептиками с антигистаминной активностью и величиной прибавки массы тела. К примеру, представители АА клозапин, оланзапин, обладающие высоким сродством к Н₁-рецепторам, дают наибольшую прибавку массы тела [52, 69, 77, 92]. Напротив, zipразидон, сертиндол имеют низкое сродство к Н₁-рецепторам и соответственно дают наименьшее увеличение массы тела [25, 26, 66].

Выраженной способностью блокады дофаминовых D_2 рецепторов обладает рisperидон. Кроме основного побочного эффекта – гиперпролактинемии, этот препарат способен увеличивать массу тела у части пациентов [11, 43, 81]. Однако, 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].

В формировании гипергликемии принимает участие множество факторов, но лидирующим среди них является блокада серотониновых рецепторов. Параллельно проводимые исследования подтверждают, что блокада 5HT_{1a} 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 2 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. (1999) в своих работах отмечал, 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].

Wozniak K.M. et al. (1991) и Lindermayer et al. (2001) в своих работах 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. По мнению другой группы исследователей, среди механизмов развития ИНСД первое место занимает повреждение β -клеток поджелудочной железы, увеличение массы тела, сдвиги в регуляции симпатической нервной системы, приводящие к состоянию инсулинорезистентности [цит. по 12].

Определенную роль в развитии ИНСД играет влияние АА на дофаминовые рецепторы, приводящее к дисбалансу дофамина, что стимулирует секрецию инсулина за счет β -адренергического медиаторного механизма [17]. Представляет интерес результат исследований у больных с первым эпизодом шизофрении (ПЭШ), где отмечался более высокий уровень инсулина и резистентность к инсулину по сравнению с группой контроля [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, наличие комбинированного ИНСД [44].

Кроме основной, фармакологической причины развития ИР, существует целый ряд дополнительных патогенных факторов, которые могут влиять на обмен веществ, еще до начала психофармакотерапии, а также возникать у пациентов в процессе ее применения. Многочисленные генетические исследования последнего десятилетия показали наличие генетических мутаций различного уровня, предрасполагающих к метаболическим расстройствам.

Изучение факторов наследственности подтверждает генетическую обусловленность 70% массы тела человека [99]. В связи с этим детальное изучение генетических особенностей, участвующих в развитии основных проявлений ИР, актуально как у представителей общей популяции, так и у психически больных. Наличие генетического дефекта может проявляться при получении пациентами нейролептической терапии и вызывать у генетически уязвимых лиц ИР [18]. Фундаментальные работы по генетике и эндокринологии последнего десятилетия доказали, что истоки происхождения ИР как основного звена ИР 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].

Как показано в ряде исследований, в развитии ИР также 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 имеет место отличие

генетической структуры серотонинергических, адренергических α - и β -типа рецепторов по сравнению с пациентами, вес которых не изменился на фоне терапии АА [31]. Другие параллельно проводимые исследования также подтверждают, что генетический полиморфизм по ряду рецепторов, таких как 5HT2a, 5HT1a, 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 5HT2a, H1, H2 и активности лептина существует у пациентов как с высоким, так и с низким риском развития МР, в т. ч., нейролептического ожирения.

Патогенетические механизмы МР у психически больных сложные и многофакторны. Клиническая картина и динамика МР зависят не только от выбора антипсихотика, но и от соотношения модифицирующих факторов предрасположенности и внешней среды. В литературе, касающейся побочных эффектов АА, отмечаются различные факторы, способствующие поддержанию и прогрессированию МР [9, 13, 24]. Сюда относятся нозологический и клинко-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 достоверной 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].

Проведенный нами анализ литературы выявил ряд клинко-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, переизбыток 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 клинко-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].

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 [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 висцераль-

ной 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 порталных 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. Перечисленные 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]

Участие лептина и грелина в регуляции жирового обмена 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 глюкагоноподобным 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].

Гипергликемия рассматривается многими учеными как следствие висцерального ожирения и может быть опосредована нарушением секреции лептина, грелина, с-пептида, инсулина, а также ряда нейропептидов и других гормонов. Научный интерес представляет сделанный группой американских ученых обзор данных с 1999 по 2007 гг. о динамике уровней лептина, грелина, других БАВ у больных шизофренией и шизоаффективными психозами, принимающих монотерапию одним из АА. У пациентов были выявлены достоверно 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 здоровыми добровольцами. При высоком клиническом эффекте рisperидона и хорошей социальной адаптации больных у них наблюдался побочный биохимический эффект, выражавшийся в высоком уровне грелина, который значительно влиял на аппетит, повышал массу тела и способствовал развитию МН [73].

Адипонектин (АДН) – один из биохимических участников метаболизма глюкозы. В отличие от лептина он играет в углеводном обмене протективную роль. К примеру, АДН улучшает эффекты инсулина в 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].

Система эндоканнабиноидов принимает активное участие в регуляции жирового обмена и играет определенную роль в наборе массы тела, индуцированной АА. Большое представительство каннабиноидных ре-

цепторов (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].

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.

Проведенный анализ данных литературы позволяет сделать вывод, что нарушения метаболизма у психически больных имеют мультифакторную природу, включающую соотношение множества факторов, таких как генетические, конституциональные, гормональные, нозологические, поведенческие, социокультуральные и т.д. При этом применение атипичных антипсихотиков является одним из основных этиологических факторов развития НМР.

Список литературы

- Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., и соавт. Метаболический синдром // СПб: Изд-во СПбГМУ. – 1999. – 208 с.
- Буланов В.С., Горобец Л.Н. Побочные нейроэндокринные эффекты (НЭД) противоречивой терапии пролонгированным рisperидоном у женщин, больных параноидной шизофренией и шизоаффективным расстройством (ШАР) // Актуальные вопросы теоретической и клинической психоэндокринологии (сборник научных трудов). – М., 2007. – С. 128–135.
- 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.
- Бубнова М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы и коррекции // Consilium medicum. 2005: 5: 23–46.
- Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. – 2001: 2 (9): 56–60.
- Бутрова С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета Consilium Medicum Том 5, № 9, 2003.
- Бутрова С.А. Терапия ожирения: влияние Орлистата (ксеникал) на кардиометаболические факторы риска // Ожирение и метаболизм. – 2008; 3: 1–4.
- Вакс В.В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение. Ж-л «Consilium Medicum». – 2001. – Т. 3. – №11. – С. 516–524.
- 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.
- 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.
- Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных с шизофренией // Журн. Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т. 15, Вып. 1. – С. 89–99.
- Горобец Л.Н. // Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. – М.: Медпрактика – М. – 2007. – С. 60–80.
- 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.
- Данилова Л.И., Солнцева А.В., и соавт. // Мед. Панорама. – 2001. – № 2. – С. 16–21.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцева Т.И. Патогенетические аспекты ожирения // Ожирение и метаболизм. – 2004; 1; 3–9.
- Джин Н., Мейер М. Влияние терапии атипичными антипсихотиками на лептин, грелин, адипонектин // Schizophr. Res. – 2008. Mar. 100 (1–3): 70–85.
- Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. – СПб. – ЭЛБИ. – 2001. – 2 том. – 301 с.
- 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.
- Незнов Н.Г., Мартынихин, и соавт. Факторы риска обменных нарушений у больных шизофренией // Психические расстройства в общей медицине [под редакцией А.Б. Смулевича]. – 2009. – № 3. С. 13–18.
- Пальцев М. А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии // «Медицина», 2006. С. 103–104.
- Романцева Т.И. Патогенетический подходы к лечению ожирения и сахарного диабета 2 типа. – 2008; 4: 2–10.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Consilium medicum. – 2002; 4: 11: 557–592.
- Ястребов Д. И. Метаболические нарушения при терапии антипсихотическими препаратами: рекомендации по диагностике и подбору терапии (обзор литературы) // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 22.

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., Cappeller L., Cappeller 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. Banin-Guillaume et al. // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 2. № 50. – P. 304–312.
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.* 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 J.C., 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., Rahmouni K. // *Diabetes. Obes. Metab.* – 2006/ – Vol. 8, № 6 – 3. 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 Al, 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. // *Ann. Ital. Chir.* – 2005. – Vol. 5, № 76. – P. 413–416.
48. Dubinski A., Zdrojewicz Z. // *Hig. Med. Dosw.* – 2006. – Vol. 60. – P. 447–452.
49. Fabian E., Varga A. et al. // *Amer. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94. – P. 652–655.
50. Gershon M.D. The enteric nervous system: a second brain. // *Hosp. Rract. (Minneapolis)*. 1999. Jul; 15: 34(7): 35–38, 41–42 passim.
51. Goldstein L.E., Henderson D.C. Atypical antipsychotic agents and diabetes 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. Guzman R.N., Gatling W. // *Diabetologia* / – 2006. – Vol. 49, № 11. – P. 49–55.
54. Hanssens L., et al. // *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: 270–9.
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. // *Endocrine reviews*. – 2005. – Vol. 25 № 6. – P. 899–918.
62. Koletsky R. J., Velliquette R. A. et al. // *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. // *Endocrinology*. – 2003. – Vol. 144, № 6. – P. 2179–2183.
65. Lee C.H., Jilson P., et al. // *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. // *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: 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 J. Adverse effects of the atypical antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59. – P. 17–22.
73. Murashita M., et al. // *Psychiatry. Clin. Neurosci.* – 2007; 61: 54–8.
74. Nam S.Y., Marcus C. Growth hormone and adipocyte function in obesity. *Horm. Res.* 53. Suppl 1: 87–97. 2000.
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 38 th Annual Meeting of the American College Neuropsychopharmacology, Dec. 12–16, 1999, Acapulco, Mexico.
77. Newcomer J.W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005; 19 (suppl 1): 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.* 22 (5 Suppl): 22–6. 1999.
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-HT2C receptor gene polymorphism // *Lancet*, 2002, Vol. 359, p. 2086–2087.
81. Sachs G. «Sanity versus sanity»: 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. Schmidt M.I., Duncan B.B., et al. // *Diabetologia*. – 2006. Vol. 9, № 49. – P. 2086–2096.
86. Spinar J., Vitovec J. // *Vnitř. Lek.* – 2000. – Vol. 2, № 46. – P. 122–125.
87. Stein C.J., Colditz G.A. // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. № 6. – P. 2522–2525.
88. Stock S., Lechner P., et al. // *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. // *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., Hamilton S., et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 407–418.
93. Vilarrasa N., Vendrell J. et al. // *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, ol. 83, p. 2119–2123.