

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ ИМЕНИ В.П. СЕРЬСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПАВЛОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА

**НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
У ПАЦИЕНТОВ С ПАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ
В ПРОЦЕССЕ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ**

14.01.06 – «Психиатрия» (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Горобец Людмила Николаевна

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Эпидемиологические показатели и социально-экономическая значимость панического расстройства.....	11
1.2. Биологические механизмы патогенеза панического расстройства.....	15
1.2.1. Психофизиология развития панических атак.....	15
1.2.2. Нейроанатомия панического расстройства.....	19
1.2.3. Нейроэндокринные механизмы развития панического расстройства	24
1.2.4. Роль генетических факторов в развитии панического расстройства	28
1.3. Современные подходы к терапии панического расстройства	30
1.4. Нейроэндокринные и метаболические нарушения, связанные с применением различных групп антидепрессантов.....	35
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Дизайн и структура исследования	43
2.2. Методы исследования	45
2.2.1. Клиническое обследование пациенток	45
2.2.2. Методики психометрического исследования	47
2.2.3. Антропометрическое обследование пациенток и контроль артериального давления	49
2.2.4. Клинико-лабораторные методы исследования.....	49
2.2.5. Инструментальные методы исследования	51
2.2.6. Математические и статистические методы	52
2.3. Общая характеристика обследованных больных.....	53
Глава 3. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ И ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ	57
3.1. Анализ клинических и психометрических характеристик обследованных больных	57
3.2. Сравнение эффективности терапии панического расстройства кломипрамином, пароксетином и сочетанной терапией пароксетином и перициaziном.....	60
Глава 4. ОЦЕНКА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ	65
4.1. Анализ динамики антропометрических и лабораторных метаболических показателей	65
4.2. Выявление факторов развития метаболических нарушений при применении кломипрамина, пароксетина и сочетанной терапии пароксетином и перициaziном	71

Глава 5. ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ.....	83
5.1. Лабораторная и клиническая оценка изменения уровня пролактина и гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси	83
5.2. Лабораторная и клиническая оценка изменения уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси	91
5.3. Выявление факторов развития гормональных нарушений при применении кломипрамина, пароксетина и сочетанной терапии пароксетином и перициaziном	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
ВЫВОДЫ	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным научной литературы последних лет, распространенность различных видов тревожных расстройств среди населения достигает 18%, а одним из наиболее часто встречающихся заболеваний тревожного спектра является паническое расстройство (ПР), диагностируемое у 8% популяции [Барлоу Д., 2008; Kessler R. S. et al., 2012; Locke A. B. et al., 2015]. Несмотря на то, что ПР относится к расстройствам невротического уровня, устойчивой ремиссии удается достигнуть лишь у половины пациентов, страдающих им не более года, и не более чем у четверти пациентов с хроническим течением заболевания [Roy-Byrne P. P. et al., 2006]. Неоднократные обращения пациентов с данным расстройством к врачам терапевтического профиля и отсутствие своевременной психиатрической помощи приводят к необоснованным финансовым затратам системы здравоохранения на безрезультатный диагностический поиск, что, в свою очередь, способствует более тяжелому течению и постепенной хронификации заболевания [Combs H., Markman J., 2014]. Существенно отягощает течение ПР быстрое развитие коморбидной психической патологии – агорафобии с формированием избегающего поведения, депрессивных расстройств, алкогольной и наркотической зависимости, что, в конечном счете, приводит не только к нарушению социального функционирования и трудовой дезадаптации, но и частым суицидальным попыткам у таких больных [Цыганков Д. Б. и соавт., 2009; Joanna J. et al., 2006, Diaconu G., 2007, Preter M., Klein D. F., 2008; Craske M. G. et al., 2010]. Таким образом, к настоящему моменту трудно переоценить социально-экономическое бремя ПР, что делает крайне актуальными вопросы его своевременной диагностики и адекватной терапии.

Многообразие симптоматики ПР отражает сложность его патогенеза и указывает на вклад в формирование заболевания целого ряда как психологических, так и соматических факторов, среди которых особого внимания требует изучение органической, нейроэндокринной и вегетативной почвы [Краснов В. Н., 2011]. К настоящему времени установлено, что одним из возможных нейроэндокринных ме-

ханизмов развития ПР является избыточное накопление гормонов стресса, к которым относят кортизол и пролактин, а в практических исследованиях установлено значимое повышение уровня этих гормонов как у пациентов со спонтанными паническими атаками (ПА), так и экспериментально вызванными [McEwen B. C., 2000; Bandelow B. et al., 2000; Bailey J. E. et al., 2003; Zwanzger P. et al., 2003]. Кроме того, повышенный уровень пролактина у пациентов с ПР различной степени тяжести говорит о несостоятельности дофаминергической системы и выраженном нарушении нейроэндокринного баланса в целом [Хасанова Д. Р. и соавт., 2004]. Циклические изменения уровня половых гормонов у женщин, в частности эстрогенов и прогестерона, могут объяснить частый дебют и рецидивирование ПР во время беременности, послеродовом и климактерическом периодах [Кустаров В. Н. и соавт., 2005; MacGregor E. A., 2009]. Помимо этого, доказано, что эстрогены оказывают индуцирующее влияние на серотонинергическую систему и другие нейромедиаторы, участвующие в развитии реакции тревоги, что говорит о возможном значении изменений гипоталамо-гипофизарно-гонадная оси (ГГГ-оси) в патофизиологии ПР [Soares C. N. et al., 2003; Nomura M. et al., 2005]. Установлено, что по сравнению с общей популяцией, у пациентов с ПР зарегистрирован более высокий уровень холестерина, повышенный риск развития артериальной гипертензии и инфаркта миокарда [Chen Y. H. et al., 2010].

Тем не менее, количество исследований, направленных на поиск возможных гормональных биомаркеров ПР, крайне ограничено. Как в отечественной, так и в зарубежной литературе практически отсутствуют данные об изменении уровня тиреоидных гормонов, половых гормонов, а также метаболических показателей у пациентов с ПР, что обуславливает актуальность дальнейших исследований, направленных на более полную оценку эндокринного профиля таких больных.

Современные взгляды на биологические механизмы развития ПР объясняют ключевую роль психофармакотерапии (ПФТ) в лечении данного заболевания, при этом приоритет отводится различным группам антидепрессантов, что связано с их доказанной клинической эффективностью, относительно благоприятной переносимостью и возможностью длительного применения [Мосолов С. Н., 2012; Bandelow

B. et al., 2008; Zwanzger P., 2016]. Несмотря на то, что антидепрессанты являются основной группой препаратов, используемых в терапии как расстройств тревожного спектра в целом, так и ПР в частности, в настоящее время крайне актуальной и малоизученной проблемой остаются нейроэндокринные нарушения, связанные с их применением.

По всей видимости, антидепрессанты, также, как и антипсихотики, вызывают гиперпролактинемию, что доказано в большом количестве исследований для трициклических антидепрессантов (ТЦА), ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и некоторых препаратов двойного действия [Madhusoodanan S. et al., 2010; Coker F., Teylor D., 2010; Kim S., Park Y. M., 2013; Belli H. et al., 2013, Park Y. M., 2017; Suthar N. et al., 2018]. Установлено, что антидепрессанты изменяют уровень тиреоидных гормонов путем влияния на различные этапы их метаболизма и воздействия на моноаминергические системы мозга, что приводит к изменению уровня как центральных, так и периферических гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (ГГТ-оси) [Gitlin M. et al., 2004; Eker S. S. et al., 2008; De Carvalho G. A. et al., 2009].

В большом количестве работ доказано, что ТЦА, некоторые СИОЗС и, в особенности, сочетанное применение препаратов этих групп приводит к увеличению уровня глюкозы, гиперхолестеринемии и увеличению объема талии, что, в конечном счете, существенно увеличивает риск развития метаболического синдрома и сахарного диабета II типа [Atlantis E. et al., 2010; Kivimäki M., Hamer M. et al., 2010; Serretti A., Mandelli L., 2010; Khoza S., Barner J.C., 2011; Khoza S. et al., 2012; Hennings J.M. et al., 2012; Salvi V. et al., 2017]

Однако, несмотря на значительное количество исследований в данной области, частота развития и клинические проявления нейроэндокринных побочных эффектов конкретных антидепрессантов с различным механизмом действия до сих пор неясны. Необходима разработка современных клинических рекомендаций по применению антидепрессантов различных групп с учетом возможного развития гормональных и метаболических нарушений, что крайне важно для их адекватного

применения как у соматически здоровых пациентов, так и у больных с сопутствующей эндокринной патологией.

Цель исследования – установление закономерностей формирования нейроэндокринных и метаболических изменений у пациентов с ПР в процессе психофармакотерапии.

Задачи исследования:

1. Изучение фоновых клинико-эндокринных, антропометрических, гормональных и биохимических показателей у пациентов с ПР.

2. Анализ динамики клинико-эндокринных, антропометрических, гормональных и биохимических показателей у пациентов с ПР при монотерапии ТЦА и СИОЗС в сравнении с сочетанной терапией антидепрессантом СИОЗС и традиционным антипсихотиком.

3. Оценка частоты развития метаболических и нейроэндокринных нарушений при применении ТЦА и СИОЗС в сравнении с сочетанной терапией антидепрессантом СИОЗС и традиционным антипсихотиком.

4. Выявление потенциальных предикторов развития метаболических и нейроэндокринных нарушений при применении ТЦА и СИОЗС.

5. Разработка рекомендаций по профилактике развития метаболических и нейроэндокринных нарушений у больных с ПР в процессе терапии ТЦА и СИОЗС.

Научная новизна

Впервые проведено клинико-биологическое исследование, позволяющее оценить состояние ГГТ и ГГГ систем, а также метаболических показателей у пациентов с ПР. Впервые проведен сравнительный анализ формирования метаболических и гормональных нарушений в процессе монотерапии антидепрессантами из групп ТЦА и СИОЗС и комбинированной терапии антидепрессантом из группы СИОЗС в сочетании с традиционным антипсихотиком. Впервые осуществлен поиск потенциальных предикторов метаболических и гормональных нарушений, развивающихся в процессе психофармакотерапии ПР антидепрессантами из групп

ТЦА и СИОЗС. Разработаны клинические рекомендации по профилактике развития метаболических и нейроэндокринных нарушений у больных с ПР в процессе терапии ТЦА и СИОЗС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования позволяют оценить роль ряда биохимических и гормональных изменений в патогенезе ПР, что способствует более своевременной и успешной диагностике и терапии данной психопатологии. Оценка риска развития метаболических и нейроэндокринных нарушений при применении антидепрессантов различных групп дает возможность более тщательно подходить к выбору конкретного препарата исходя не только из клинической картины заболевания, но и с учетом метаболического и гормонального статуса пациента, в том числе у пациентов с сопутствующей эндокринной патологией. Полученные данные о развитии этих нарушений в процессе антидепрессивной терапии будут способствовать их минимизации и профилактике, тем самым улучшать комплаенс при терапии пациентов с ПР. Результаты работы могут быть использованы психоэндокринологами и врачами-психиатрами в амбулаторной и стационарной психиатрической практике.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациенток с ПР повышенный фоновый уровень пролактина свидетельствует о снижении дофаминергической нейротрансмиссии и ее роли в патогенезе заболевания.

2. Монотерапия ПР кломипрамином и пароксетином, как и сочетанная терапия пароксетином и традиционным антипсихотиком, может приводить к развитию синдрома гиперпролактинемии (ГП).

3. Фоновая ГП у пациенток с ПР является предиктором дальнейшего увеличения уровня пролактина в процессе монотерапии кломипрамином и пароксетином.

4. Монотерапия ПР кломипрамином и пароксетином, так же часто, как и сочетанная терапия пароксетином и традиционным антипсихотиком, может приводить к значимому усилению аппетита и увеличению массы тела.

5. Усиление аппетита через 2 недели от начала монотерапии ПР кломипрамином и пароксетином, так же, как и сочетанной терапии пароксетином и традиционным антипсихотиком, предрасполагает к увеличению массы тела в процессе дальнейшей терапии.

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования внедрены в практику в работе отделения психонейроэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения РФ, в работе психиатрического центра Федерального государственного казенного учреждения «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны России.

Апробация и личное участие автора

Основные результаты работы были представлены на научно-практической конференции «Актуальные вопросы психиатрии, судебной психиатрии и принудительного лечения», пос. Мещерское Московской области, 7 сентября 2018; XIV Всероссийской Школе молодых психиатров «Суздаль–2019», Суздаль, 17–22 апреля 2019; на заседании Проблемного совета ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России от 29 мая 2019; на Международном конгрессе «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств», Санкт-Петербург, 17–18 октября 2019.

Автор принимала участие в выполнении всех подготовительных и основных этапов работы, включая анализ состояния вопроса по данным современной литературы и анализ полученных результатов исследования.

Апробация работы проведена на заседании Проблемного совета ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России от 27.11.2019.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 5 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 156 страницах компьютерного текста и состоит из введения с обоснованием целей и задач исследования, 5 глав. Завершают работу заключение, выводы, практические

рекомендации и библиографический указатель, включающий 341 источник литературы, из них 54 – отечественных и 287 – иностранных. Диссертация содержит 7 таблиц и 13 рисунков, 2 клинических наблюдения.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические показатели и социально-экономическая значимость панического расстройства

В настоящее время тревожные расстройства составляют достаточно большой процент среди психической патологии; по некоторым данным, их частота в популяции варьирует от 6 до 18% [Alonso J. et al., 2004; Kirsh K. et al., 2004; Andlin-Sobocki P., Wittchen H.U., 2005; Kessler R. S. et al., 2006, Locke A. B. et al., 2015], а около 30–46% населения планеты хотя бы раз в жизни испытывали приступ тревоги [Sartorius N. et al., 1996; Kessler R. S. et al., 2006]. По мнению отечественных исследователей, по крайней мере, однократно за свою жизнь каждый человек подвергался развитию панического приступа [Вейн А. М. и соавт., 2004]. Одним из наиболее часто встречающихся расстройств тревожного спектра является ПР, распространенность которого согласно эпидемиологическим исследованиям разных лет составляет 1,0–8,0% [Angst J., 1998; Lepine J. P., 2002; Martin P., 2003; Вейн А. М. и соавт., 2004; Goodwin R. D. et al., 2005; Kessler R. S. et al., 2006, 2012]. К примеру, американские исследователи выявили наличие ПР у 3,0% популяции [Westenberg H. G., Liebowitz M. R., 2004], а P. Skapinakis и соавт. (2011) оценивают распространенность ПР в 1,7%. При этом паническая атака (ПА) как отдельный феномен затрагивают более 10% населения [Batelaan N. M. et al., 2006]. Заболеваемость ПР в течение 1 года в странах Европы равна 4,5% [Andlin-Sobocki P., Wittchen H. U., 2005], а в США – 0,8–3,0% [Somers et al., 2006; APA, 2013].

Показатели заболеваемости данным расстройством минимальны в детском возрасте и, постепенно увеличиваясь, начиная с 14-летнего возраста, достигают своего максимума к 35 годам [APA, 2013]. Средний возраст дебюта заболевания при этом равен 20–24 годам [Kessler R. S. et al., 2006], хотя некоторые авторы считают наиболее частым началом заболевания в возрасте 28–29 лет [Tilli V. et al., 2012]. Часть исследователей считают вполне вероятным дебют ПР в подростковом возрасте [Diler R. S., 2003], а коэффициент заболеваемости постепенно уменьшается к 65 годам [Bandelow B., 2006]. Тем не менее, по некоторым данным, распространенность ПР у лиц пожилого возраста составляет не менее 9,0% [Lenze E. J. et al., 2000].

Женщины страдают примерно в 2–4 раза чаще, чем мужчины, что до сих пор не имеет достаточных объяснений, при этом гендерные различия менее выражены для изолированных ПА [Kecskes I. et al., 2002; Kelly M. M. et al., 2006; Kulkarni J., 2006]. Одной из наиболее вероятных теорий, объясняющих данную закономерность, является цикличность изменения уровня половых гормонов, в частности, прогестерона и эстрогенов, которые усиливают ответную реакцию на стресс, предопределяя уязвимость женщин в отношении развития тревоги [Sheikh J. I. et al., 2002].

Тревожные расстройства – группа заболеваний, требующих длительного лечения и существенно нарушающих трудоспособность [Kessler R. S. et al., 2006]. Так, по данным [Baxter A. J. et al., 2014], тревожные расстройства занимают 6-е место среди главных причин нетрудоспособности, как в экономически развитых странах, так и в странах с низким и средним уровнем доходов. Среди расстройств тревожного спектра ПР – заболевание, наиболее склонное к хроническому течению и инвалидизации больных, приводящее к большим экономическим затратам как системы здравоохранения, так и общества в целом [Roy-Berne P. P. et al., 2006]. Однако только 30% больных с тревожными расстройствами, в том числе и ПР, обращаются за помощью к психиатрам, для таких пациентов более характерны многократные обращения к врачам общей практики [Katon W. L., Roy-Burne P. P. et al., 2002], согласно некоторым авторам, в 2 раза чаще, чем для пациентов с соматическими заболеваниями [Mendlowitz M. V., Stein M. B., 2000]. В связи с большим количеством соматических симптомов, сопутствующих ПА, таких как учащенное сердцебиение, одышка, удушье, головокружение, такие больные направляются врачами общей практики на всестороннее обследование, в частности, к специалистам кардиологического, пульмонологического, неврологического и эндокринологического профилей, приводя тем самым к длительному отсутствию адекватной психиатрической помощи [Roy-Berne P. P., Russo J. et al., 2002]. В свою очередь, врачи-интернисты зачастую гипердиагностируют соматические заболевания у пациентов с ПР, и данное обстоятельство существенно увеличивает как общую стоимость затрат на проведение диагностического поиска, так и приводит к хронификации заболевания ввиду несвоевременности необходимой терапии, что, очевидно, требует более тесного сотрудничества врачей амбулаторной практики

и соматических стационаров с психиатрами [Краснов В. Н., 2001; Wagner R. et al., 2006; Белялов Ф. И., Собенников В. С., 2006]. Кроме того, пациенты с ПР склонны часто обращаться за экстренной помощью в момент развития ПА, что несет существенную необоснованную нагрузку на скоропомощные службы [Daphne J. et al., 2007]. По данным одного из отечественных исследований, более половины обследованных больных с ПР обращались в службу скорой медицинской помощи во время панического приступа из-за выраженного страха развития инфаркта, инсульта, либо удушья [Цыганков Д. Б. и соавт., 2009]. Через 5 лет от начала заболевания и безуспешного лечения врачами общесоматической сети течение ПР, и так значительно подверженное клиническому и терапевтическому патоморфозу, зачастую оценивается психиатрами как малокурабельное, что является еще более отягощающим фактором и способствует быстрому переходу заболевания в хроническую форму [Мосолов С. Н., 2007]. По мнению большинства авторов, для ПР характерно хроническое течение с периодическими обострениями в течение всей жизни и часто приводящее к инвалидизации [Кредитор Д., 1998; Юров И. Е., 2000], при этом ремиссия в полной мере достигается лишь у половины больных с длительностью заболевания не более года [Roу-Byrne P. P. et al., 2006].

ПР сопровождается частой коморбидностью с другими психическими расстройствами, такими как умеренная и тяжелая депрессия [Biederman J. et al., 2006; Craske M. G. et al., 2010], другие тревожные расстройства [Noyes R. Jr., 2001; Kessler et al., 2006; Bienvenu O. J. et al., 2006], а также соматической патологией – сердечно-сосудистыми заболеваниями, дыхательными нарушениями, патологией щитовидной железы и онкологическими заболеваниями [Simon N. M., Fischmann D., 2005; Smoller et al., 2007; Gili et al., 2010]. По многочисленным сообщениям, частота приступов тревоги прямо пропорционально связана с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [Smoller J. W. et al., 2007; Player M. S., Peterson L. E., 2011]. Кроме того, высокая частота коморбидных с ПР состояний увеличивает вероятность неблагоприятного прогноза и уменьшает возможность наступления ремиссии, приводя к частым суицидальным попыткам [Воробьева О. В., 2006; Краснов В. Н., Вельтищев Д. Ю., 2006; Diaconu G., Turecki G., 2007]. Длительное

отсутствие адекватной противотревожной терапии толкает пациента на поиск иных химических веществ, облегчающих ПА, приводя к формированию аддиктивного поведения и постепенного развития коморбидной алкогольной зависимости, наркомании, либо токсикомании [Goodwin R. D. et al., 2006; Joanna J. et al., 2006; Cosci F. et al., 2007; Preter M., Klein D. F., 2008; Brady K. T. et al., 2013]. Наряду с этим, тревожные расстройства также могут индуцироваться сформированным ранее алкоголизмом [Goodwin R. D., Stein D. J., 2013].

Помимо высокой смертности и суицидального риска проблема социальной и трудовой дезадаптации является крайне важной для пациентов с ПР [Keller M. W., 2003; Yen C. F. et al., 2007]. Уменьшение количества дней трудоспособности и снижение качества труда во многом связано с быстро развивающейся агорафобией, инициирующей избегающее поведение, постепенно начинающей превалировать в клинической картине заболевания и вскоре теряющей связь с паническими приступами [Bienvenu O. J. et al., 2006; Кудрина В. В., 2008]. В исследовании, проведенном Д.Б. Цыганковым и соавт. (2009), было обследовано 140 больных ПР с сопутствующей агорафобией с целью выявления возможных причин ограничения трудоспособности. Наиболее часто пациенты ограничивали выполнение обязанностей, связанных с необходимостью нахождения в замкнутых пространствах, ночными дежурствами, теми или иными поездками и командировками, выступлениями на публике. Фобическое избегание приводило к существенной трудовой дезадаптации: из 75,0% работающих до болезни пациентов на момент обследования лишь 20,7% продолжали работать, но исключительно в домашних условиях; еще 31,4% не работали в период до 6 месяцев, а 28,6% занимались бытовыми делами и не стремились найти новое рабочее место. Пациенты долгое время пребывали в поиске работы, минимально удаленной от дома, многие из них были не против понижения своей квалификации. После курса терапии процент работающих достиг 69,3%. Известно, что значительная часть больных ПР, по некоторым данным примерно 30,0%, имеют ограничения трудовой деятельности либо инвалидизируются, в связи с чем получают различные виды социальных пособий [Lepine J. P., 2002]. Значительное нарушение социально-трудового и внутрисемейного функционирования

больных также приводит к развитию депрессивных реакций с формированием чувства вины и последующей опасностью суицида [Warshaw M. G. et al., 2000].

1.2. Биологические механизмы патогенеза панического расстройства

1.2.1. Психофизиология развития панических атак

Так как для ПА характерно проявление в виде разнообразных соматовегетативных симптомов, большое внимание в их патогенезе уделяется возможной дисфункции вегетативной нервной системы. Некоторые авторы указывают на повышенную реактивность вегетативной нервной системы у таких больных [Gorman J. M., 1992]. При этом одни исследователи считают, что в основе возникновения ПА лежит подъем симпатического тонуса [Mathias C. J., Bannister R., 1992], другие же отводят основную роль недостаточности парасимпатической нервной системы [Shields R. W., 1993; Friedman B. H., Thayer J. F., 1998]. Часть авторов предполагает, что тревога ожидания очередного эпизода паники повышает активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, одновременно приводя к недостаточности ее парасимпатического отдела [Yeragani V. K. et al., 1990; Хаспекова Н. Б., 1996]. В. И. Окладников и соавт. (2007) пришли к выводу, что в основе патогенеза ПР лежит высокий уровень реактивной тревоги, обусловленный сдвигом вегетативных реакций, характер которого зависит от типа личности больного. По наблюдениям авторов, для интровертов характерно преобладание ваготонуса, что при воздействии стрессовых факторов ведет к симпатической недостаточности и гиперактивации надпочечников по компенсаторному типу. Для экстравертов, напротив, характерна симпатикотония, которая влечет за собой постоянное напряжение организма и в результате – недостаточность адаптационных механизмов. В результате исследования состояния вегетативной нервной системы у пациентов с ПР в рамках различной нозологии, установлено преобладание преимущественно симпатических реакций у больных невротическими расстройствами и парасимпатических реакций у больных расстройствами аффективного спектра [Вертоградова О. П. и соавт., 1996]. D. F. Klein (1987) также придерживался идеи о биологической

природе ПР, рассматривая в основе его развития дисфункцию вегетативной нервной системы. В качестве доказательств автор приводил следующие факторы:

- развитие ПА под воздействием ряда биологических агентов (лактат натрия, диоксид углерода);
- их спонтанность вне зависимости от действия стрессовых факторов;
- значительная роль генетических факторов в этиологии расстройства;
- положительный эффект антидепрессивной терапии.

Согласно психофизиологической модели ПР, предложенной А. Ehlers, J. Margraf (1989), панический приступ возникает при воздействии различных триггеров, таких как стресс или провоцирующие вещества, и начинается с психических (трудности в концентрации внимания, дереализация) или физиологических (тахикардия, удушье) нарушений. Если данные изменения воспринимаются организмом как опасность, возникает реакция тревоги, которая усугубляет развитие соматовегетативной симптоматики, что в свою очередь, усиливает тревогу, и, в конечном счете, провоцирует развитие ПА. Авторы назвали подобный механизм по типу обратной связи «психофизиологический замкнутый круг».

Большинство исследователей в своих работах отмечают большую значимость биологических воздействий в развитии ПА, а наиболее частыми провоцирующими факторами считают алкогольные эксцессы, гормональные изменения, органическую недостаточность центральной нервной системы (ЦНС) и физическое перенапряжение [Вейн А. М. и соавт., 1997; Дюкова Г. М., 1998; Bisaga A. et al., 1998].

В отличие от многих других психических расстройств, ПР уникально возможностью экспериментально вызывать у пациентов ПА, которые при аналогичных условиях не развиваются у здоровых людей. Список предполагаемых агентов, вызывающих панический приступ, неуклонно расширяется и включает вещества с разнообразными фармакологическими профилями, такие как: лактат натрия [Pitts F. N., McClure J. N., 1967], углекислый газ [Gorman J. M. et al., 1984], ССК-4 [Bradwejn J. et al., 1992], йохимбин [Charney D. S. et al., 1987], бикарбонат натрия

[Gorman J. M. et al., 1989], кофеин [Charney D. S. et al., 1985], гидрохлорид изопротеренола [Nesse R. M. et al., 1984; Rainey J. M. et al., 1984], фенфлурамин [Targum S. D., Marshal L. E., 1989], метаклорфенилпиперазин [Van der Wee N. J. et al., 2004], m-CPP, [Van Veen J. F. et al., 2007]. Среди исследований с различными, провоцирующими ПА веществами, углекислый газ и лактат натрия наиболее широко используются в качестве доказательной экспериментальной модели ПР [Klain D. F., 1993; Griez E. J., Schruers K. R., 1998; Amaral F. M. et al., 2013], а данные исследования основываются на теории гипервентиляции как основного патогенетического механизма. Теория «гипервентиляции паники» впервые предложена R. Ley в 1985 г. и несколько позже переформулирована автором как «теория удушья» [Ley R., 1989]. Согласно этой гипотезе, острая гипервентиляция инициирует ПР или один из его возможных подтипов – гипервентиляционный подтип ПР [Ley R., 1992], а одышка во время ПА дает толчок интенсивному чувству страха, сопровождающему приступ. Ранее J.M. Gorman и соавт. (1984), изучая гипервентиляционные эффекты у пациентов с паническими приступами, обнаружили провоцирующее ПА действие углекислого газа в концентрации выше атмосферной. С целью компенсации вызванного гипервентиляцией алкалоза, исследователи увеличили концентрацию углекислого газа во вдыхаемом воздухе до 5%, при этом гиперкапническая смесь вызвала ПА, в то время как непосредственно гипервентиляция оказалась неэффективна в данном отношении. Другая модель развития ПА, основанная на предыдущем исследовании, была предложена Van den Hout M. A., Griez E. J. (1984) и представляет собой ингаляцию смеси 35%-го углекислого газа и 65%-го кислорода, а объединение гипервентиляции и алкалоза, как ожидалось, должно снизить уровень тревоги. Вместо этого, симптомы, характерные для ПА, развились через несколько секунд после ингаляции смеси и длились от 30 до 60 секунд. Эти данные свидетельствуют о большей чувствительности пациентов с ПР к углекислому газу. D. F. Klein (1993) выдвинул гипотезу развития ПР, основанную на гиперчувствительности к диоксиду углерода и постулирующую, что для пациентов, страдающих ПР, характерен физиологически сниженный порог чувствительности к подъему уровня углекислого газа в организме. Позже автор дополнил собственную теорию, исходя

из которой уровни кислорода и диоксида углерода в организме человека находятся под постоянным контролем эволюционно сформированной «системы тревоги удушья». В случае нарушения соотношения концентраций этих газов и достижения «порога удушья», данная система оповещает мозг об опасности удушья и необходимости покинуть ситуацию, сопровождающуюся неправильным соотношением уровней углекислого газа и кислорода. Вероятно, у пациентов с ПР эта система гиперчувствительна, и запускает ложный сигнал опасности удушья даже в ряде «адекватных» ситуаций (нахождение в закрытом пространстве или толпе, воспалительные заболевания органов дыхания), что приводит к стимуляции дыхательного центра и гипервентиляции. В свою очередь, гипервентиляция влечет за собой чувство нехватки воздуха, головокружение, а также активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Другой широко известной экспериментальной моделью ПА является введение лактата натрия с целью их провокации, основанное на регистрации повышенного уровня молочной кислоты у больных ПР. F.N. Pitts, J. N. McClure (1967) провели первое исследование с введением лактата натрия, при этом установлено, что у 13 из 14 пациентов с тревожным неврозом развились ПА, по сравнению с 2 из 10 человек в группе здоровых участников. В крупномасштабном исследовании пациентов с диагностированным ПР (APA, 1980) при внутривенном вливании лактата натрия у 60–80% пациентов по сравнению с 0–20% здоровых участников развились ПА. Установлено, что лактат натрия не вызывал усиления тревоги у пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством и социальной фобией, а терапия антидепрессантами уменьшала восприимчивость к лактату у пациентов с ПР [Griez E. J., Schruers K. R., 1998].

Основанные на доклинических доказательствах, указывающих на роль ССК в развитии тревоги, были проведены исследования с ССК-4, который с легкостью проникает через гематоэнцефалический барьер [Bradwejn J. et al., 1991]. У пациентов с ПР внутривенные инъекции 25 мг и 50 мг ССК-4 вызывали ПА в 91% и 100% случаев соответственно по сравнению с 17% и 47% у здоровых волонтеров

[Bradwejn J. et al., 1992]. Дополнительным доказательством способности холецестикинина (ССК) индуцировать ПА является способность препаратов с противотревожным эффектом, таких как флуоксетин [Bourin M., 1998], альпразолам [Zwanger P. et al., 2003] уменьшать выраженность ПА, искусственно вызванных введением ССК-4.

На основе экспериментальных моделей ПА с использованием различных провоцирующих агентов, D. F. Klein (1994) выделил две категории пациентов. К первой из них автор отнес пациентов, в большей мере реагирующих на провокацию диоксидом углерода и лактатом натрия. У этой группы пациентов наблюдается хроническая гипервентиляция, сниженный порог удушья и формирование «ложного сигнала оповещения об удушье», а основным симптомом ПА является чувство нехватки воздуха. Вторая категория пациентов более восприимчива к веществам, влияющим на норадренергическую систему, например, алкалоид йохимбин. Для этих пациентов порог удушья остается прежним, а в развитии ПА играет роль активация гипоталамо-гипофизарной оси и норадренергической системы. Однако удушье далеко не основное проявление ПА, что, казалось бы, должно быть характерно для пациентов первой группы. Тем не менее, важная особенность всех экспериментально вызванных и большинства естественно развивающихся ПА – это гипервентиляция, проявляющаяся одышкой и чувством нехватки воздуха [Sinha S. S. et al., 2000]. Эти данные вместе с исследованиями, выявившими высокую коморбидность ПР и заболеваний органов дыхания – бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью лёгких [Saimon N. M., Fishman D., 2005], позволяют отводить дыхательной дисфункции одну из ключевых ролей в развитии ПР.

1.2.2. Нейроанатомия панического расстройства

Нарушение координации работы нейротрансмиттерных систем мозга так же рассматривается как одна из ключевых причин возникновения ПР [Coplan J. D., Lydiard R. B., 1998]. Основной нейромедиаторной теорией ПР является «серотониновая теория», предложенная J. F. W. Deakin, F. G. Graeff в 1991 г. Данная гипотеза

предполагает, что серотонинергические нейроны различной локализации посредством топографически организованных проекций к переднему мозгу и структурам ствола мозга модулируют ответ на острый и хронический стресс, который, в свою очередь, приводит к увеличению количества этих нейронов и их дисфункции, тем самым усиливая уязвимость к стрессовым факторам и предрасполагая к развитию тревожных расстройств. Эта система серотонинергических нейронов включает:

- серотонинергические нейроны в пределах дорсального ядра шва (DR), проецируемые к дорсальному околопроводному серому веществу (DPAG) и блокирующие панико-подобные физиологические и поведенческие ответы;

- серотонинергические нейроны в пределах DR, проецируемые к миндалине, которые активируют физиологические ответы страха и тревоги;

- серотонинергические нейроны медиального ядра шва (MnR), обеспечивающие устойчивость организма к усиливающемуся напряжению и обуславливающие эффекты, во многом аналогичные действию антидепрессантов [Deakin J. F. W., Graeff F. G., 1991; Graeff F. G., 1996].

В дальнейшем в ряде исследования были найдены подтверждения данной гипотезы, а именно:

- 1) система «блокировки паники», локализованная в серотонинергических нейронах вентролатерального околопроводного серого вещества (vlPAG), проецирующихся к DPAG: активируется паникогенными агентами, включая лактат натрия [Johnson P. L. et al., 2008] и диоксид углерода [Johnson P. L. et al., 2005]; избирательно отвечает увеличением матричной рибонуклеиновой кислоты (м-РНК) белка триптофангидроксилазы-2 – ключевого фермента синтеза серотонина, в ответ на активацию миндалины [Donner N. C. et al., 2012]; пребывает в состоянии дисрегуляции во время ПА, спровоцированных введением лактата натрия [Johnson P. L. et al., 2013];

- 2) серотонинергическая система, локализованная в среднелинейных и хвостовых областях DR: проецируется к базолатеральной миндалине (BLA), которая активируется препаратами, вызывающими тревогу [Abrams J. K. et al., 2005], нейропептидами, связанными с тревогой [Staub D. R. et al., 2006] и провоцирующими ПА

стимулами [Spannuth B. M. et al., 2011]; также эта система чувствительна к внезапному страху [Rozeske R. R. et al., 2011];

3) серотонинергические нейроны межпучковой части DR и MnR, проецирующиеся к гиппокампу [Kohler C., Steinbusch H., 1982] и средней префронтальной коре [Porrino L. G., Goldman-Rakic P. S., 1982], запускают противотревожные поведенческие ответы [Lowry C. A. et al., 2007].

Подробно изучив различные аспекты представленной гипотезы, [Paul E. D. et al., 2014] выдвинули ряд доказательств участия системы DRVL/vlPAG-DPAG в ингибировании паники:

– серотонин блокирует DPAG-вызванные поведенческие и симпатотонические реакции, сходные с симптомами ПР, а антидепрессанты при длительном их приеме облегчают серотонинергическое ингибирование панических реакций;

– DRVL/vlPAG 5-HT-нейроны – хемочувствительны и формируют важный компонент работы симпатомоторного центра, способного к модуляции поведенческих, когнитивных, сердечно-сосудистых и дыхательных компонентов ПР;

– нейроны, продуцирующие кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), активируют 5-HT нейроны вентролатеральной части дорсального ядра шва (DRVL) через кортикотропин-рецепторы 2-го типа, потенцируя ингибирование реакции паники;

– агенты, вызывавшие ПА, такие как лактат натрия и диоксид углерода, активируют серотонинергическую систему «блокировки паники».

Известно, что у пациентов, страдающих болезнью Urbach – Wiethe и имеющих центральное двустороннее повреждение миндалина, развивались ПА в ответ на ингаляцию углекислого газа, при этом они никогда не развивались без провокации [Feinshtein J. S., 2013]. D. S. Charney (2003) предположил, что DR – структура среднего мозга с высокой концентрацией серотонинергических нейронов, проецируется в «голубом пятне» (LC) – участке скопления норадренергических нейронов, и оказывает ингибирующее действие на активность последних. Автор считает, что возникновение ПР связано с регуляторными нарушениями серотонинергических путей. Более половины норадренергических нейронов головного мозга расположены именно в LC, а их нервные волокна проецируются к переднему мозгу, стволу

головного мозга и многим областям коры [Graeff F. G. et al., 2004]. К настоящему времени известно, что катехоламины, как и глюкокортикоиды, участвуют в реакциях ответа организма на стресс, что сопровождается увеличением их периферического уровня [Charney D. S., 2003]. При этом признаки симпатoadреналовой стимуляции во многом сходны с симптомами ПА и проявляются в виде гипертензии, брадикардии, снижения моторики желудочно-кишечного тракта, подъема температуры тела, пилоэрекции [Garakani A. et al., 2003]. Доклинические исследования показали, что стимуляция LC вызывает беспокойство у обезьян, что послужило формированию гипотезы о роли катехоламинов в развитии тревожных расстройств, в том числе ПР [Graeff F. G., 2005]. С целью доказательства этих положений использованы вещества, блокирующие α_2 -адренорецепторы, поскольку активация норадренергических нейронов LC ингибируется через данные рецепторы. Наиболее широко в подобных исследованиях использовался алкалоид йохимбин, при внутривенном вливании которого развивался приступ тревоги, достигающий максимума в течение 5 минут и во многом напоминающий ПА, а вызванная симптоматика редуцировалась при применении транквилизаторов бензодиазепинового ряда [Charney D. S. et al., 1987, 2003]. Помимо этого, D. S. Charney, S. W. Woods (1992) в своей работе указывают на снижение в плазме крови уровня 3-метокси-4-гидрокси-фенилгликола – метаболита норадреналина, при длительном лечении альпразоламом. Подобные наблюдения наряду с известным фактом о наличии бензодиазепиновых рецепторов в LC, позволяет предположить, что антипанический эффект транквилизаторов бензодиазепинового ряда (БД) основан на взаимодействии норадренергической и ГАМК-ергической систем. В исследованиях пациентов с ПР установлено, что антидепрессанты стабилизируют состояние норадренергической системы, дисрегуляция которой наблюдается при данном расстройстве [Klein D. F. et al., 1989]. Между тем, препараты, активирующие гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), имеют выраженное действие в отношении тревоги, к примеру, бензодиазепины, связывающиеся с определенными участками рецепторов ГАМК [Nutt D. J. et al., 1990]. Помимо норадренергической системы, ГАМК-рецепторы связаны с

рецепторами серотонина. Так, рецепторы подтипов ГАМК_α и ГАМК_β специфически контролируют высвобождение серотонина в различных областях головного мозга [Rupprecht R., Zwanger P., 2003].

Однако вызывает вопросы эффект вещества 1-мета-хлор-фенилпиперазина (mCPP), которое способно связываться с рецепторами серотонина 5-HT₁ и 5-HT₂ подтипов, имея преимущественное сродство к подтипу 5-HT_{2C} [Charney D. S. et al., 1987]. В ряде исследований введение mCPP вызывало развитие ПА [Goodman W. K., McDougle C. J. et al., 1995]. Согласно гипотезе, выдвинутой Graeff F. G. (2004), 5-HT₁ и 5-HT₂ рецепторы, локализованные в среднем мозге, оказывают ингибирующее действие на механизмы развития паники. В свою очередь стимуляция 5-HT₂ рецепторов, локализованных в миндалине и структурах переднего мозга, должна усилить чувство тревоги [Deakin J. F. W., Graeff F. G., 1991; Graeff F. G., 2004]. В рамках этой гипотезы, mCPP могло усилить тревогу, но не спровоцировать ПА. В качестве еще одного серотонинергического препарата использовался фенфлурамин, активирующий прохождение серотонина по нервным окончаниям и облегчающим его прохождение через нейронную мембрану, в результате чего увеличивается постсинаптическая концентрация серотонина и происходит сверхстимуляция соседних рецепторов [Graeff F. G., 1997]. В проведенном S. D. Targum, L. E. Marshul (1989) исследовании, фенлурамин использовался в качестве провоцирующего ПА агента, однако у пациентов с ПР данный препарат вызывал лишь тревогу ожидания, но не развернутые ПА. Данные несоответствия приводят к выводу, что серотонин играет существенную роль в механизме ПА, однако не является основным звеном в патогенезе ПР.

Учитывая приведенные данные следует предположить, что в развитии ПР играет роль дисбаланс нескольких нейротрансмиттерных систем, таких как серотонинергическая, норадренергическая, дофаминергическая и гамма-аминобутировая.

Согласно нейроанатомической теории ПР, предложенной J. M. Gorman, M. R. Liebowitz в 1989 г., наряду с вышеупомянутым LC, важное значение придавалось лимбической системе, возбуждение которой считалось причиной формирования

тревоги ожидания при ПР, а участком формирования избегающего поведения служила префронтальная кора. Более современные представления о нейроанатомии ПР представляют механизм развития ПА как комплексное взаимодействие ряда нейроанатомических структур и путей, таких как орбитальная и префронтальная кора, ствол головного мозга, лимбическая система, миндалина, гиппокамп и островок головного мозга [Gorman J. M., Kent J. M., 2000]. Однако для четкой установки взаимосвязи между нейроанатомическими структурами, участвующими в развитии ПР, необходимы дальнейшие исследования с использованием высокоспециализированных инструментальных методов диагностики.

1.2.3. Нейроэндокринные механизмы развития панического расстройства

В своей оригинальной работе Н. Selye (1936) установил, что различные виды физиологических и психологических условий, угрожающих гомеостазу организма, вызывают ряд стереотипных реакций, названных автором «общий адаптационный синдром». Самой характерной из этих реакций является выделение в кровотока адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортикоидов (кортизон у грызунов и кортизол в организме человека) в результате активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГА-оси). Стимулы, которые вызывают эти реакции, назвали «стрессом», а ответ организма на них – «реакцией напряжения». К физиологическим стрессорам относятся, к примеру, сильная жара или простудные заболевания, но стресс, безусловно, может иметь психологическую природу, в том числе вызывать тревогу. Действительно, симпатическая нервная система и ГГА-ось активируются при поступлении в организм нового для него сигнала, а также в ситуации отсутствия ожидаемого вознаграждения (ситуация фрустрации), в связи с чем формируется тревога ожидания [Mason J. W., 1975]. Нейронные цепи, опосредующие нейроэндокринные реакции психологического стресса, включают корковую активацию базолатеральной миндалины, которая, в свою очередь, активирует центральное ядро миндалевидного тела. Затем это ядро активизирует гипоталамические нейроны напрямую, а также опосредованно через основание ядра в краевой полоске

(*stria terminalis*) и через нейронные пути, включающие серотонинергические и норадренергические нейроны. Нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса вырабатывают КРГ, который стимулирует АКТГ-секретирующие клетки передней доли гипофиза. Выделенный в кровеносное русло АКТГ, в свою очередь, стимулирует кору надпочечников и способствует секреции кортизола, однако кроме АКТГ во время стресса аденогипофиз выделяет еще один гормон – пролактин.

Хотя в медицинской литературе пролактин чаще рассматривается как гормон, отвечающий за лактацию, он также является одним из гормонов стресса [Van de Kar L. D., Blair M. L., 1999]. По современным литературным данным, пролактин оказывает влияние на иммунную систему, а его метаболические эффекты не ограничиваются влиянием на репродуктивную функцию. Пролактин спонтанно секретируется вне гипофиза – молочными железами, плацентой, маткой, простатой, нейронами головного мозга, иммунной системой, в которых также осуществляются его различные эндокринные эффекты. В результате воздействия стрессовых факторов развивается иммуномодулирующий эффект пролактина, который уменьшает отрицательное влияние повышенного уровня глюкокортикоидов, в частности, снижает индукцию апоптоза лимфоцитов за счет различных механизмов. В ряде экспериментальных исследований, подтверждающих влияние пролактина на иммунный ответ, грызуны находились под воздействием определенного стресса, что совпадает с гипотезой о стресс-индуцированной секреции пролактина в различных тканях [Попова Е. В., Тиньков А. А., Никоноров А. А. и соавт., 2016].

Гормоны стресса, определенно, являются важным адаптационным механизмом ответа организма на острый стресс, однако, накапливаясь в избытке, они, по всей видимости, участвуют в патофизиологии ряда заболеваний, в том числе ПР [McEwen B. S., 2000]. Так как показателем взаимодействия и баланса нейротрансмитерных систем во многом служит уровень гипофизарных гормонов, их изучение у пациентов с ПР представляет значительный научный интерес [Дедов И. И., Дедов В. И., 1992]. Опираясь на эти знания, многие исследователи пытались оценить влияние ПА, как естественно возникающих в рамках ПР, так и экспериментально вызванных, на уровень кортизола и пролактина. В единственном исследовании, где уровень кортизола

измерялся непосредственно во время спонтанно развившейся ПА путем забора слюны самими пациентами, зарегистрировано его повышение [Bandelow V. et al., 2000]. Увеличение уровня плазменного пролактина и незначительная тенденция к увеличению плазменного кортизола выявлены в большом количестве исследований с использованием различных агентов, вызывающих ПА, таких как лактат натрия [Carr D. V. et al., 1986; Hollander E. et al., 1989] и 5%-й диоксид углерода [Woods S. W. et al., 1988]. У здоровых людей после однократной ингаляции 35%-го диоксида углерода субъективно отмечался страх, подъем артериального давления (АД) и повышение уровня кортизола [Bailey J. E. et al., 2003]. Целый ряд исследований с провокацией ПА, внутривенно вводимым тетрапептидом холецистокинина (ССК-4) в дозе от 20 мг до 100 мг, продемонстрировал увеличение уровня АКТГ, кортизола и пролактина [Kellner M. et al., 1997; Shlik J. et al., 1997; Flint A. J. et al., 2000; Strohle A. et al., 2000; Zwanzger P. et al., 2003]. В одном из немногих подобных исследований, проведенном в нашей стране [Житкова Ю. В., 2004], произведена оценка уровня пролактина у пациентов с ПА различной степени выраженности в ходе нагрузочной пробы с – L-3,4-дигидроксифенилаланином (L-ДОФА). В результате исследования у пациентов с ПА средней и тяжелой степени обнаружена значимо более высокая базальная секреция пролактина по сравнению с контрольной группой здоровых участников, а уровень пролактина у пациентов с ПР легкой степени имел промежуточное положение между результатами контроля и тяжелыми формами расстройства. При этом пациенты с тяжелой степенью ПР оказались устойчивы к влиянию дофамина – увеличение уровня пролактина отмечено в ходе всей процедуры вливания L-ДОФА, что свидетельствует о несостоятельности дофаминергической системы и грубом нарушении нейроэндокринного баланса у таких больных. Установлено, что у пациентов с ПА, в зависимости от тяжести заболевания, имеется сходный тип реагирования вегетативной и дофаминергической систем на нагрузочные пробы. Этот факт указывает на взаимоусиливающее участие вегетативной и нейроэндокринной регуляторных систем в патогенезе ПА.

Еще одним доказательством вовлеченности нейроэндокринной системы в патогенез ПР служит тот факт, что данное заболевание, как и депрессивное расстройство, чаще развивается у женщин [Bigal M. et al., 2006; Vesga-Lopez O. et al., 2008], а его

дебют часто связан с рядом гормональных изменений [Bandelow B. et al., 2006]. Предрасположенность женского пола к развитию тревожных и депрессивных расстройств, вероятно, может объясняться циклическими колебаниями уровня прогестерона и эстрогенов, что усиливает ответ женского организма на стрессовые факторы [Halbreich U., 1999]. Дебют и рецидивы ПР часто приходится на беременность, роды и период лактации, а также перименопаузальный период [Кустаров В. Н. и соавт., 2005, Grigoriadis S. et al., 2002; MacGregor E.A., 2009]. Об определенной роли эстрогенов в патфизиологии тревоги и депрессии свидетельствует развитие ряда психических нарушений, таких как послеродовая депрессия и предменструальное дисфорическое расстройство (согласно DSM-IV), в период снижения их уровня [Thorpe L. et al., 2001]. Остается неясным, каков механизм влияния эстрогенов при данных расстройствах, однако стоит отметить, что рецепторы эстрогенов присутствуют в организме как женщин, так и мужчин. У представителей обоих полов они имеют крайне важную физиологическую роль, в том числе, регулируют развитие молодых нейронов, оказывают активирующие эффекты на зрелые нейроны и участвуют в модуляции синапсов [Dieudonnu M. N. et al., 2004; Walf A. A., Frye C. A., 2006; Solomon M. B., Herman J. P., 2009]. Соответствующие физиологическим дозы эстрогенов, либо эстрогенов в сочетании с прогестероном, ослабляют стресс-индуцированную активацию фронтальной коры, гиппокампа и нейронов гипоталамуса. Снижение центральной стресс-чувствительности может объяснить антидепрессивное и транквилизирующее действие эстрогенов [Solomon M. B., Herman J. P., 2009]. Основные рецепторы эстрогенов – (ER)- α и (ER)- β – в наибольшем количестве локализованы в гипоталамусе, а сами гормоны модулируют нейротропные факторы и нейропептиды, вовлеченные в патофизиологию тревоги, такие как КТГ, серотонин, дофамин и глутамат [Grigoriadis S., Kennedy S.H., 2002; Martin V. T., Behbehani M., 2006]. Помимо гипоталамуса оба вида рецепторов эстрогенов присутствуют в жировой ткани мужчин и женщин [Mather A. A. et al., 2009]. Как установлено, нет различия распределения в жировой ткани для рецепторов (ER)- α , тогда как рецепторы (ER)- β распространены в подкожной жировой ткани в 5 раз больше у женщин и в 3 раза больше у мужчин по сравнению с внутренней жировой тканью [Dieudonnu M. N. et al., 2004]. Как показано во многих исследованиях,

ожирение связано с увеличением распространенности депрессии и тревожных расстройств [Tietjen G. E. et al., 2007; Mather A. A. et al., 2009; Pulkki-Reback L. et al., 2009; Rivenes A. C. et al., 2009]. Таким образом, вероятнее всего, эстрогены участвуют в развитии тревоги и депрессии непосредственно через рецепторы, локализованные в гипоталамусе, и отдаленно – через жировую ткань. Кроме того, м-РНК рецепторов (ER)- β присутствует в DR – основном месте концентрации серотонинергических нейронов [Nomura M. et al., 2005]. Наряду с этим, эстрогены способствуют синтезу серотонина путем индукции триптофан-гидроксилазы – фермента регулирующего синтез серотонина, а также уменьшая реаптейк транспортера м-РНК в DR. Они также стимулируют 5-HT₁ рецепторы и подавляют 5-HT₂ рецепторы [Soares C. N. et al., 2003]. В целом, эстрогены действуют как агонисты серотонинергической системы, и могут являться одними из важных звеньев в патогенезе тревоги.

Лишь в одном из зарубежных исследований проведено изучение корреляционных связей между функцией щитовидной железы и выраженностью ПА у пациентов с ПР. Авторы обследовали 66 амбулаторных пациентов с ПР, из которых 41 получали ПФТ, 25 – не получали какие-либо препараты. Значимые корреляции между уровнем тиреоидных гормонов и клиническими особенностями наблюдались у пациентов, не получавших медикаментозное лечение. Чем сильнее были текущие приступы паники, тем выше был уровень ТТГ. Кроме того, выраженность тревоги отрицательно коррелировала с уровнем тироксина свободного (Т₄ св.) [Kikuchi M. et al., 2005].

Очевидно, что нейроэндокринная система играет существенную роль в патофизиологии тревоги, однако вовлеченность в патогенез тревожных расстройств отдельных гормонов и механизмы формирования данных нарушений остаются малоизучены.

1.2.4. Роль генетических факторов в развитии панического расстройства

Хотя к настоящему времени доказан существенный вклад генетических факторов в развитие ПР, интерес к данному вопросу и число проводимых исследований

постоянно увеличивается. С тех пор, как ПР признано наследственным заболеванием, проведено множество исследований, зарегистрировавших увеличенный риск развития ПР (5,7–17,3%) среди близких родственников пациентов [Mendlewicz J. et al., 1993; Goldstein R. V. et al., 1994; Horwatz E. et al., 1995; Fyer A. J. et al., 1996]. Кроме того, [Goldstein R. V. et al., 1997] выявили в 17 раз более высокий риск развития ПР у родственников первой степени, когда их возраст не достигал 20 лет, и в 6 раз, когда их возраст превышал 20 лет. В другом исследовании риск возникновения ПР для близких первой степени родства оценивался в 10,0% по сравнению с 2,1% для контрольной группы лиц с неотягощенной ПР наследственностью [Hettema J. M. et al., 2001]. Близнецовые исследования продемонстрировали, что частота конкордантности для монозиготных близнецов выше, чем для дизиготных, а вклад наследственности в патогенез ПР оценивался в 30–40% [Hettema J. M. et al., 2001]. В более позднем исследовании тех же авторов, включающем исследование 5000 близнецов, установлена 28%-я вероятность наследственного развития ПР [Hettema J. M. et al., 2005].

Различными учеными предложено множество хромосомных областей, возможно, имеющих связь с ПР, однако главный ген, отвечающий за развитие заболевания, не выявлен. В нескольких работах найдена ассоциация между ПР и высокой активностью у женщин 158val аллели гена COMT, кодирующего белок катехол-о-метилтрансферазу – фермент, вовлеченный в катаболизм катехоламинов [Rothe C. et al., 2006; Hamilton S. P. 2002; Domschke K. et al., 2004]. Стоит отметить, что метаанализ показал генетические этнические различия у пациентов с ПР [Domschke K. et al., 2007]. Так, у представителей различных рас за данное заболевание отвечают различные аллели гена COMT – 158val и 158met для европеоидной и монголоидной рас соответственно [Woo J. M. et al., 2002; Domschke K. et al., 2004; Samochowiec J., et al., 2004]. [Deckert J. et al., 1999] указывают на «функционально более активные» и более длинные аллели гена MAOA (ген, кодирующий моноаминоксидазу) у больных ПР в подгруппах женского пола. Эти генетические находки могут объяснить более высокую распространенность расстройства среди женщин и его этническую неоднородность.

Найдена связь между ПР и одной из аллелей гена TRH2, расположенного на хромосоме 21q21 и кодирующего изоформу триптофан-гидроксилазы, ответственную за синтез серотонина в ЦНС [Maron E. et al., 2007]. Как рассмотрено выше, серотонинергическая система играет важную роль в патфизиологии ПР. Транспортёр серотонина (5НТТ) кодируется геном, расположенным в хромосоме 17q12, и согласно ряду исследований, полиморфизм 5-ННТLPR – минисателлита гена 5-НТТ, вероятно связан с развитием ПР. [Maron E. et al., 2005] сообщают об ассоциации между ПР и длинной аллелью 5-НТТLPR, в то время как другие авторы выявили связь короткой аллели данного гена с депрессией и ПР [Lonsdorf T. B. et al., 2009; Strug L. G. et al., 2010]. В нескольких работах отмечена связь между тревогой, экспериментально вызванной кофеином, и полиморфизмом гена ADORA2A [Alsene K. et al., 2003; Rogers P. J. et al., 2010]. [Smoller J. W. et al., 2001] связывают хромосому 10q с фенотипом ПР и других тревожных расстройств. [Kaabi B. et al., 2006] нашли ассоциацию между хромосомой 4q и фенотипом, характерным для ПР, агорафобии, социальной и других фобий.

Определить гены, обуславливающие развитие ПР, крайне сложно из-за генетической и фенотипической неоднородности расстройства. По всей видимости, необходимы дальнейшие исследования в этой области, с учетом пола пациентов и их этнической принадлежности.

1.3. Современные подходы к терапии панического расстройства

В настоящее время основным методом лечения ПР является биологическая терапия, что во многом обусловлено развитием взглядов на причинность и характер развития данного заболевания [Краснов В. Н., Гурович И. Я., 2000; Нуллер Ю. Л., 2002; Краснов В. Н., 2011; Мосолов С. Н., 2012; Zwanzger P., 2016]. Началом биологического этапа в терапии ПР послужило исследование D. F. Klein (1964) в котором автор доказал эффективность классического ТЦА – имипрамина в лечении пациентов с ПА и агорафобией. По литературным данным, имипрамин избирательно воздействует на ПА, однако обладает слабым эффектом в купировании тревоги ожидания очередного приступа [Klein D. F., 1964; Zitrin C. M., Nair N. P., 1996].

Другой препарат трициклической структуры – кломипрамин – также доказал свою эффективность в терапии ПР. Так, в ряде исследований установлено, что его противотревожный эффект развивается быстрее аналогичного эффекта имипрамина, при этом кломипрамин оказывает воздействие на тревогу ожидания ПА и высокоэффективен в отношении рецидивов заболевания [Калинин В. В., Максимова М. А., 1993; Lecrubier Y. et al., 1997]. Несмотря на доказанную эффективность ТЦА в терапии ПР, их применение связано с большим количеством побочных эффектов, которые по сравнению с антидепрессантами других групп развиваются значительно чаще [Lecrubier Y. et al., 1997; Amore M. et al., 1999; Bakker A. et al., 1999]. Побочные эффекты данной группы антидепрессантов, в первую очередь, связаны с их холинолитическим и антигистаминным эффектом, и включают сухость во рту, запоры, задержку мочеиспускания, нечеткость зрения, ортостатическую гипотензию, замедление проводимости миокарда, синусовую тахикардию, аритмии, увеличение массы тела, половую дисфункцию. Данные побочные эффекты ТЦА существенно снижают комплаентность пациентов, в особенности на первых этапах терапии, и ограничивают возможность длительного их использования, в то время как резкое прекращение приема ТЦА может вызвать синдром отмены [Раевский К. С., 2003].

Другой группой препаратов для лечения ПР и купирования ПА, доказавших свою эффективность в многочисленных исследованиях, являются БД. Многие исследователи считают препаратом выбора из этой группы альпрозолам, который наряду с препаратами сравнения успешно и быстро купирует ПА, устраняет тревогу ожидания очередного приступа, и, помимо прочего, не имеет существенных побочных эффектов [Воробьева и соавт., 1995; Noyes R. et al., 1996; Калинин В. В., 2002]. Назначение альпрозолама рекомендовано в начале терапии сроком от двух недель до месяца, с последующей постепенной отменой и переходом на ТЦА либо ИМАО [Воробьева О. В. и соавт., 1995]. В терапии ПР доказана эффективность и других БД, в том числе в сравнительных исследованиях с альпрозоламом – клоназепам [Tesar G. E. et al., 1991; Moroz G., Rosenbaum J. F., 1999], диазепам [Noyes R. et al., 1996], лоразепам [Schweitzer E. et al., 1990]. По данным исследования,

проведенного V. Starcevic (2014), БД могут быть препаратами первой линии при длительной терапии ПР, оказывая устойчивый положительный эффект на основные клинические проявления тревоги и обладая хорошей переносимостью. Однако длительное их применение грозит развитием ряда побочных эффектов, таких как излишняя седация, проявляющаяся мышечной слабостью, нарушениями координации и психомоторных функций, снижением когнитивных функций, головокружением; изменение метаболизма других лекарственных препаратов, а главное – формированием лекарственной зависимости [Westra H. et al., 2002; Hoffman E. J., Mathew S. J., 2008; Аведисова А. С. и соавт., 2010]. Основными требованиями к эффективной терапевтической тактике при ПР в настоящее время являются следующие положения [Мосолов С. Н., 2012]:

- 1) быстрое наступление эффекта;
- 2) полная редукция ПА;
- 3) исчезновение агорафобии, избегающего поведения и сопутствующих фобий;
- 4) улучшение качества жизни и социального функционирования;
- 5) предотвращение последующих рецидивов ПР;
- 6) хорошая переносимость терапии
- 7) высокий комплаенс.

Современные отечественные [Потанин С. С., Бебуришвили А. А., Гантман М. В. и соавт., 2017] и зарубежные рекомендации по психофармакотерапии ПР, одобренные Австралийским и Новозеландским колледжем психиатров (2003), Всемирным советом по тревоге [Pollack M. H. et al., 2003] и Американской психиатрической ассоциацией (2009) включают в себя использование ТЦА, транквилизаторов бензодиазепинового ряда, ИМАО, СИОЗС и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). При этом, согласно данным рекомендациям, СИОЗС и венлафаксин считаются препаратами первой линии в терапии ПР, так как они имеют самое благоприятное соотношение высокой эффективности и минимальных возможных побочных эффектов. Так как в патогенезе ПР важная роль отводится серотонинергической системе, большое количество исследований посвящены применению СИОЗС, в результате которых доказана эффективность в

терапии ПА и агорафобии большинства представителей этой группы антидепрессантов. В ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) установлена эффективность в отношении ПР, в том числе по сравнению с ТЦА и плацебо, для пароксетина [Bakker A. et al., 1999; Sheehan D. V. et al., 2005; Pollack M. et al., 2007], сертралина [Rapaport M. H. et al., 2001; Bandelow B., 2004], флуоксетина [Воробьева О. В. и соавт., 1998; Amore M. et al., 1999; Michelson et al., 2001], флувоксамина [Johan A. et al., 2000; Asnis G. M. et al., 2001]; циталопрама и эсциталопрама [Stahl S. M. et al., 2003; Dhillon S. et al., 2007]. Многие исследователи в нашей стране считают СИОЗС препаратами выбора при терапии тревожных расстройств и ПР, в частности [Калинин В. В., 2002; Мосолов С. Н., Смулевич А. Б., Нуллер Ю.Л. и соавт., 2002; Бобров А. Е., 2006, Доровских И. В. и соавт., 2007].

По данным фармакоэкономических исследований, адекватная терапия ПР препаратами СИОЗС позволяет снизить стоимость затрат, связанных с вовлечением скоропомощных служб и частыми посещениями врачей, на 30–80% для различных препаратов этой группы [Roy-Berne P. P. et al., 2001]. Наиболее выраженным антипаническим действием, которое сопоставимо с аналогичным эффектом кломипрамина, обладает пароксетин [Lecrubier Y. et al., 1997], и в отличие от плацебо, этот препарат оказывал значимое влияние на редукцию агорафобии и избегающего поведения [Kampman M. et al., 2002]. Российские исследования по влиянию пароксетина на ПР, одновременно проводимые в нескольких крупных психиатрических центрах, показали, что у 45% пациентов ПА полностью редуцировались, у 30% их частота снизилась более чем на половину, еще у 6% их частота уменьшилась, но менее чем на 50%, что в общей сложности, позволяет говорить о выраженном положительном эффекте у 75% пациентов [Морозов П. В., 2001].

В последние два десятилетия большое внимание уделяется новым антидепрессантам, затрагивающим и другие нейромедиаторные системы, таким как СИОЗСН и тетрациклические антидепрессанты, также доказавшим свою эффективность в лечении ПР [Dugan S. E., Fuller M. A., 2004; Kjernisted K., McIntosh D., 2007]. В ряде РКИ тетрациклический антидепрессант мirtазапин показал свою эффективность при тревожных расстройствах [San L., Arranz B., 2006], в особенности

при ПР [Boshuisen M. L. et al., 2001; Carli V. et al., 2002], в том числе с коморбидным депрессивным расстройством [Sarchiapone M. et al., 2003]. В проведенных исследованиях эффективность миртазапина при ПР сопоставима с эффектом флуоксетина [Ribeiro L. et al., 2001] и пароксетина [Montaces-Rada F. et al., 2005]. Успешное действие СИОЗСН в отношении ПА продемонстрировали венлафаксин [Ferguson J. M. et al., 2007; Kjernisted K., McIntosh D., 2007; Pollack M. et al., 2007], дулоксетин [Simon N.M. et al., 2009] и милнаципран, при приеме которого у 85% пациентов отмечен выраженный положительный эффект, а у 70% – ПА полностью редуцировались [Blaya C. et al., 2007]. Так как ни одна группа препаратов не является «совершенной», оптимально сочетание препаратов различных групп, к примеру, СИОЗС, эффект которых развивается медленно, целесообразно назначать на начальном этапе лечения в комбинации с быстродействующими БД [Мосолов С. Н., 2012]. Аналогично D.V. Sheehan (2002) считает стандартом терапии развернутого ПР назначение СИОЗС на срок не менее трех месяцев с добавлением БД в первые 2–4 недели терапии, что позволяет достигнуть быстрого улучшения состояния до начала выраженного эффекта СИОЗС.

Наряду с ПФТ, немаловажная роль в лечении ПР, по мнению как зарубежных, так и отечественных авторов, отводится различным методам психотерапии, среди которых особую роль играет когнитивно-поведенческая терапия [Караваева Т. А., 2016; McCarthy K. S. et al., 2018; Strauss A. Y. et al., 2019]. По мнению А. М. Вейна (1997) психотерапия более эффективна в лечении ПР по сравнению с лекарственными средствами. Однако ряд авторов считает наиболее адекватным и эффективным подходом к лечению ПР сочетание ПФТ и психотерапевтических методик [Быстрицкий А. С., 2006; Бобров А. Е. и соавт., 2006; Агамамедова И. Н., 2008; Корабельникова Е. А., 2016]. Несмотря на большое число вариантов фармакологического лечения ПР и возможности комбинированной терапии, менее чем у половины пациентов достигается полная и длительная ремиссия [Roy-Berne P. P. et al., 2006], что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения различных подходов к терапии данного заболевания.

1.4. Нейроэндокринные и метаболические нарушения, связанные с применением различных групп антидепрессантов

Исходя из вышеизложенного, в настоящее время антидепрессанты являются основной группой психофармакологических препаратов, используемых в терапии тревожных расстройств, и в частности, ПР. Однако несмотря на терапевтическую эффективность и относительно благоприятную переносимость антидепрессантов, все более актуальна проблема метаболических и нейроэндокринных нарушений, связанных с их применением.

Известно, что при использовании антидепрессантов, в большей мере ТЦА, ИМАО и СИОЗС довольно часто развивается ГП [Emiliano A. B., Fudge J. L., 2004; Kim S., Park Y. M., 2013; Belli H. et al., 2013, Park Y. M., 2017; Suthar N. et al., 2018]. Серотонин является косвенным модулятором высвобождения пролактина, по всей видимости, воздействуя через паравентрикулярное ядро, которое содержит постсинаптические серотониновые рецепторы подтипа 5-НТ1А, 5-НТ2 и 5-НТ2С и, вероятно, также рецепторы 5-НТ3 [Rittenhouse P. A. et al., 1993; Emiliano A. B., Fudge J. L., 2004]. Фармакологические исследования показали, что воздействие серотонина на секрецию пролактина также происходит через центральные рецепторы 5-НТ1С/2 [Rittenhouse P. A. et al., 1993]. Еще одним механизмом влияния серотонина на уровень пролактина является стимуляция ГАМК-ергических нейронов, расположенных рядом с дофаминовыми клетками тубероинфундибулярной зоны, имеющими серотониновые 5-НТ1А рецепторы. Такая стимуляция приводит к снижению ингибирования пролактина дофамином, тем самым повышается его уровень [Emiliano A. B., Fudge J. L., 2004].

В более ранних исследованиях [Meltzer H. Y. et al., 1982; Fava G. A. et al., 1988] установлено двукратное увеличение уровня пролактина при приеме амитриптилина в дозе от 150 до 300 мг/сут в течение месяца. В последующих работах использовался триптофан – предшественник серотонина, при внутривенном введении которого эффект повышения уровня пролактина существенно усиливался у пациентов, получающих амитриптилин [Charney D. S. et al., 1984]. При исследовании кломипрамина уровень пролактина не выходил за пределы нормальных значений,

но увеличивался при внутривенном введении L-триптофана, чего не наблюдалось у пациентов, получавших плацебо [Anderson I. M., Cowen P. J., 1986]. В целом, частота ГП при приеме кломипрамина равна 10% [Coker F., Taylor D., 2010].

По мнению некоторых авторов, один из основных симптомов ГП лекарственного генеза, галакторея, развивается в 8 раз чаще у женщин, получающих СИОЗС по сравнению с антидепрессантами других групп [Egberts A. C. et al., 1997]. По данным тех же исследователей, при анализе 15 случаев галактореи у женщин, принимавших различные антидепрессанты, у 10 пациенток уровень пролактина повышался, тем не менее, оставаясь в пределах нормы; у пяти пациенток его значение выходило за верхние референсные значения. Галакторея значительно быстро купировалась при снижении дозировок либо при отмене препаратов, что говорит об очевидном наличии ее связи с приемом антидепрессантов.

В большом количестве зарубежных экспериментальных исследований с внутривенным введением циталопрама (в нашей стране используется только перорально) в дозе 20 мг в течение 30–120 минут зарегистрирован подъем уровня пролактина на 150–375 мМЕ/л, причем как у пациентов, нуждающихся в антидепрессивной терапии, так и у здоровых участников [Mondelli V. et al., 2006]. При пероральном приеме циталопрама в дозе 40 мг/сут в течение месяца уровень пролактина значимо ($p = 0,007$) увеличивался в 2 раза [Moeller O. et al., 2003]. Галакторея, как патогномичный клинический признак ГП, встречалась крайне редко или не наблюдалась вовсе во время приема сертралина, флуоксетина и пароксетина [Bronzo M. R., Stahl S. M., 1993]. ГП наблюдалась у 4 из 42 женщин, принимающих СИОЗС амбулаторно с целью лечения депрессивного расстройства в течение 16 месяцев [Kim S., Park Y. M., 2013]. В другом ретроспективном исследовании среди женщин, принимающих СИОЗС, не выявлено связи между приемом препаратов и изменением уровня пролактина, однако наблюдалось статистически значимое увеличение уровня пролактина у пациенток, имеющих избыточную массу тела и принимающих СИОЗС, по сравнению с женщинами, страдающими ожирением, но не принимающих антидепрессанты [Reeves K. W., Okereke O.I., Qian J. et al., 2016].

Остается неясным, как изменение уровня пролактина при использовании антидепрессантов связано с наличием ожирения, хотя в ряде работ сообщалось о снижении их эффективности среди пациентов с избыточной массой тела [Papakostas G. I. et al., 2005; Kloiber S. et al., 2007; Uher R. et al., 2009; Lin C. H. et al., 2014].

Препараты из группы ИМАО повышают уровень серотонина, норадреналина и дофамина путем угнетения межклеточного метаболизма, что, очевидно, должно приводить к снижению уровня пролактина при их приеме, однако в литературе описан обратный эффект [Meltzer H. Y. et al., 1982]. По данным Н.У. Meltzer и соавт. (1982), из 11 пациентов, принимавших фенелзин (в РФ не зарегистрирован к применению), у 4 – уровень пролактина был повышен в течение месяца терапии и снижался в течение недели после его отмены.

Как доказано в исследовании [Daffner-Bugia C. et al., 1996], СИОЗСН также влияют на уровень пролактина, что показано на примере венлафаксина. Из 6 пациентов женского пола, получавших данный препарат в дозе 25 мг/сут, уровень пролактина повысился у 1-го участника, при приеме 50 мг/сут подъем отмечался у 2 участников, в то время как в дозе 75 мг повышение наблюдалось у 4 человек. Пациентки высказывали жалобы на выделения из молочных желез при надавливании и их болезненность.

Одним из немногих антидепрессантов, не влияющих на уровень пролактина, возможно, является мirtазапин, для которого доказано отсутствие стимуляции пролактина, в том числе в сравнении с плацебо [Laakman G. et al., 2000; Schule C. et al. 2002]. Более того, при приеме мirtазапина в сочетании с повышающим пролактин ингибитором обратного захвата норадреналина – ребоксетина, уровень пролактина снижался. Такой эффект мirtазапина может быть следствием его антагонистического влияния на α_2 -адренорецепторы [Laakman G. et al., 2000; Schule C. et al. 2002; Schule C. et al. 2004].

В исследованиях прошлых лет доказано, что психотропные препараты, в частности, антипсихотики фенотиазинового ряда и ТЦА, могут вмешиваться в биосинтез тиреоидных гормонов на разных его стадиях [Comby F. et al., 1989; Baumgartner A., Campos-Barros A., 1990; Joffe R. T., Singer W., 1990]. Изменение уровня

тиреоидных гормонов под воздействием антидепрессантов может быть результатом взаимодействия на разных уровнях гормонального синтеза от захвата йода до регулирования ГГТ-оси. Способность молекул различных препаратов связывать йод зависит от силы их электрононоров, а каждый комплекс препарат–йод характеризуется значением константы образования комплекса – K_c , которая дает количественную оценку потенциала препарата электрононора. Существует устойчивое взаимодействие донор – получатель между йодом и лекарственным препаратом. Среди протестированных на крысах молекул, препараты, вызывающие гипотиреозидизм, или тиреоидные аутоиммунные расстройства? имеют значение K_c более 100 л/моль. Следовательно, выдвинуто предположение, что молекулы с более высоким значением K_c могут приводить к гипотиреозидизму и тиреоидиту. Наиболее высокие значения K_c показали препараты, имеющие трициклическую структуру и имеющие атом азота, такие как дезипрамин ($K_c=2948\pm 84$ л/моль), кломипрамин ($K_c=4545\pm 272$ л/моль), имипрамин ($K_c= 4907\pm 56$ л/моль) [Rousseau A. et al., 1996]. Также данные препараты связываются с йодом и инактивируют тиреоидную пероксидазу в лабораторных условиях [Rousseau A. et al., 1996].

Еще одним механизмом воздействия антидепрессантов на функцию щитовидной железы является усиление деиодирования тироксина при помощи стимулирования активности деиодиназы. Исследования, проведенные на крысах, показали существенную разницу между однократным и длительным приемом ТЦА на реакцию деиодирования [Baumgartner A., 1990]. В этих опытах первая группа крыс была подвергнута эвтаназии после однократного приема 20 мг/кг дезипрамина, в то время как крысы второй группы получали дезипрамин в дозе 30 мг/кг/сут в течение 14 дней и были умерщвлены через 28 часов после последнего приема препарата. Рост активности деиодиназы был отмечен только в результате длительного приема дезипрамина, но не после получения крысами однократной дозы. Изменение активности деиодиназы может объяснить изменение концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови (снижение Т4 св. и увеличение трийодтиронина свободного (Т3 св.)), отмеченное при долгосрочном приеме препарата. Сходное исследование действия дезипрамина на организм человека при его применении в дозе до 300

мг/сут также привело к выводу, что вызванное препаратом увеличение активности деиодиназы связано со снижением уровня Т4 св. [Shelton R. C. et al., 1993].

Как известно, антидепрессанты оказывают свой терапевтический эффект через воздействие на моноаминергические системы, в частности, на уровень серотонина, норадреналина или дофамина [Rang H. P., Dale M. M., 1995]. В свою очередь, моноаминергические системы влияют на ГТТ-ось несколькими путями [Martin P. et al., 1987; Atterwill C. K. et al., 1989]:

- 1) моноаминергический контроль тиреолиберина на уровне гипоталамуса (например, у крыс норадреналин улучшает секрецию тиреолиберина);
- 2) иннервация щитовидной железы адренергическими нервами;
- 3) влияние норадреналина и адреналина на метаболизм тиреоидных гормонов и усиление их деиодирования.

Различные группы антидепрессантов благодаря свойственным им воздействиям на моноаминергические нейротрансмиттеры могут соответственно влиять на секрецию различных гормонов ГТТ-оси. К примеру, стимуляция норадренергических рецепторов у крыс увеличивает гипоталамическую секрецию Т4 св., а стимуляция дофаминергических рецепторов, напротив, угнетает ее [Scanlon M. F. et al., 1983]. Аналогичным образом, прием дезипрамина в дозе 175 мг/сут или кломипрамина в дозе 150 мг/сут вызывал у пациентов снижение уровня ТТГ в крови [Brady K. T., Anton, R. F., 1989]. Помимо этого, было доказано, что стимуляция серотонинергических рецепторов угнетает секрецию ТТГ у крыс [Morley J. E. et al., 1981]. Большинство авторов согласны с тем фактом, что терапия антидепрессантами вызывает снижение тиреоидной функции, выявляемое при измерении периферического уровня гормонов [Brady K. T., Anton, R. F., 1989; Baumgartner A. et al., 1990].

В ряде более современных исследований показано, что препараты, воздействующие на норадренергическую и дофаминергическую передачу, например, мапротилин, снижают уровень Т4 св. в кровеносном русле, в то время как для СИОЗС выявлено снижение уровня Т3 св. [Shelton R. C. et al., 1993; Fatimi J. et al., 1994; Joffe R. T., Sokolov S. T., 1994]. В исследовании [Gitlin M. et al., 2004] пациенты в течение 10 недель получали сертралин в дозе 200 мг/сут, либо флуоксетин 40

мг/сут, в результате чего уровни Т3 св. и Т4 св. были значимо снижены ($p = 0,05$ и $p = 0,02$, соответственно), тогда как уровень ТТГ оставался прежним. По данным [De Carvalho G. A. et al., 2009], в группе из 25 пациентов с депрессивным расстройством прием 20 мг/сут пароксетина привел к снижению уровня Т4 св. на 11%. В другом исследовании тех же авторов, 67 участникам с депрессивным расстройством рандомизированным способом назначали флуоксетин или сертралин. При этом, у 28 из них диагностирован сопутствующий гипотиреоз без его медикаментозной коррекции; у 29 – не выявлено патологии щитовидной железы и у 10 – гипотиреоз компенсирован приемом L-тироксина. В группе больных с некомпенсированным гипотиреозом, получавших флуоксетин, зарегистрировано значимое снижение Т3 св. уже через 2 недели приема ($p = 0,034$) и последующее уменьшение Т4 св. в течение 3-месячного продолжения терапии [De Carvalho G. A. et al., 2009]. Согласно исследованию [Gambi F. et al., 2005], в результате 6-месячной амбулаторной терапии миртазапином у 17 пациентов с депрессией установлено значительное снижение концентрации Т3 св., концентрация Т4 св. уменьшилась менее значимо ($p = 0,015$ и $p = 0,046$, соответственно), а уровень ТТГ не изменился [Gambi F. et al., 2005]. В еще одном сравнительном исследовании 62 пациента с депрессивным расстройством были разделены на группы следующим образом: 25 пациентов получали ребоксетин в дозе 8 мг/сут, 26 пациентов – венлафаксин в дозе 150 мг/сут, а остальные 11 пациентов – сертралин 50 мг/сут [Eker S. S. et al., 2008]. К концу 10-й недели терапии в группе участников, получающих ребоксетин, уровень Т4 св. значимо увеличился ($p = 0,009$) и значимо уменьшился уровень ТТГ ($p = 0,033$). В группе пациентов, принимавших сертралин, напротив – отмечено значимое снижение уровня Т4 св. ($p = 0,029$) и подъем уровня ТТГ ($p = 0,033$). При терапии венлафаксином не выявлено какого-либо влияния на уровень тиреоидных гормонов у пациентов.

К немаловажным проблемам, сопряженным с приемом антидепрессантов, относятся усиление аппетита и увеличение массы тела, что соответственно повышает резистентность к инсулину и приводит к нарушению метаболизма глюкозы, существенно увеличивая риск развития сахарного диабета II типа [Pun A. et al., 2010;

Serretti A., Mandelli L., 2010]. Как в экспериментальных, так и клинических исследованиях, установлено, что СИОЗС ухудшают гликемические показатели у больных сахарным диабетом, а ТЦА вызывают гипергликемию и у здоровых людей [Sansone R. A., Sansone L. A., 2009; Khoza S., Barner J. C., 2011]. В работе S. Khoza, J. C. Barner (2011), среди 17 участников, получавших антидепрессанты, более чем у половины пациентов установлена гипергликемия, достигавшая максимального уровня – 25 ммоль/л и зарегистрированная не менее чем через 3 недели от начала терапии. Интересно, что пациенты с гипергликемией получали различные препараты – кломипрамин, пароксетин и миртазапин, а уровень глюкозы снижался до нормальных значений спустя неделю после отмены терапии у всех участников. По другим данным, терапия антидепрессантами значимо связана ($p = 0,05$) с подъемом уровня триглицеридов и холестерина, увеличением объема талии и цифр АД, а также развитием преддиабета и диабета II типа [Рууккӧнен А.Ю. et al., 2012; Mezuk B. et al., 2013]. В большом количестве РКИ доказано, что долгосрочный прием ТЦА и СИОЗС в средних и высоких дозах увеличивает риск развития сахарного диабета II типа в 2 раза, причем комбинация данных препаратов еще более существенно повышает риски по сравнению с терапией препаратом какой-либо одной группы [Brown L.C. et al., 2008; Kivimäki M., Tabak A. G. et al., 2010; Khoza S. et al., 2012]. Согласно мета-анализу ряда исследований по влиянию на метаболизм глюкозы можно выделить антидепрессанты снижающие, либо не изменяющие ее уровень – ИМАО, некоторые СИОЗС (флуоксетин) и антидепрессанты, вызывающие гипергликемию – большинство СИОЗС (пароксетин, сертралин, циталопрам), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН) (мапротилин) и, в меньшей мере, СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин) [Hennings J. M. et al., 2012].

В работе [McIntyre R. S. et al., 2006] рассматривалось влияние антидепрессантов на гомеостаз глюкоза-инсулин, в результате чего выявлено, что некоторые СИОЗС, например, флуоксетин, понижали уровень глюкозы, нормализовали ее гомеостаз и повышали чувствительность к инсулину, в то время как норадренергические антидепрессанты, такие как дезипрамин, оказывали обратный эффект. Анти-

депрессанты двойного действия, в частности дулоксетин и венлафаксин, не нарушали динамику гомеостаза глюкозы, а гидразиновые ИМАО, напротив, вызывали гипогликемию и повышение скорости выведения глюкозы.

Тем не менее, в нескольких исследованиях применение антидепрессантов не приводило к увеличению риска развития сахарного диабета. Согласно полученным данным, уровень глюкозы при их длительном применении не выходил за пределы нормальных значений [Sambamoorthi U. et al., 2013; Bhattacharya R. et al., 2014; Chang K. J. et al. 2015]. Несмотря на это, последний мета-анализ исследований в данной области, проведенный в 2017 г. [Salvi V. et al.], подтвердил результаты предыдущих мета-анализов [Bhattacharjee S. et al. 2013; Yoon J. M. et al., 2013], в которых сообщалось об увеличении риска развития сахарного диабета II типа в 1,5 раза у пациентов, принимающих антидепрессанты.

Как видно из представленного обзора литературы, в настоящее время существует множество теорий дебюта и развития ПР, а к основным этиопатогенетическим факторам относят генетические, психологические, нейробиохимические и нейроэндокринные, каждый из которых, безусловно, требует более детального изучения, однако до настоящего времени наименее изученными остаются метаболические и гормональные изменения. Наряду с выявлением данных изменений не менее важное значение имеет изучение метаболических и нейроэндокринных побочных эффектов антидепрессивных препаратов, используемых в терапии ПР, что может помочь существенно повысить эффективность терапии и профилактировать ее нежелательные эффекты.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн и структура исследования

С учетом значимых различий в уровне гормональных и метаболических показателей у мужчин и женщин, зависимости уровня гипофизарных и половых гормонов у женщин от фазы менструального цикла и с целью сопоставимости лабораторных данных в исследование включались пациенты только женского пола. Объектом исследования являлись женщины с диагнозом «паническое расстройство» (F41.0 по МКБ-10), проходившие амбулаторное и стационарное лечение в психиатрическом центре ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России в период с 2014 г. по 2018 г.

По дизайну исследование являлось сравнительным, рандомизированным, открытым и состояло из нескольких этапов:

На первом этапе проводилось обследование женщин в возрасте от 18 до 55 лет с диагнозом ПР (F41.0), обратившихся в психиатрический центр ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России. После проведения первичного обследования 65 пациенткам, удовлетворяющим критериям включения/исключения, было предложено принять дальнейшее участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: женский пол; соответствие пациентов критериям МКБ-10 диагноза (F41.0) ПР (эпизодическая пароксизмальная тревога); частота панических атак не менее двух эпизодов в неделю; возраст от 18 до 55 лет; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: мужской пол; наличие эндокринных заболеваний; наличие коморбидной психопатологии; наличие органических заболеваний ЦНС; наличие тяжелых форм соматических и гинекологических заболеваний; наличие беременности и лактации; наличие галактореи; наличие нарушений менструального цикла; наличие предшествующей ПФТ в течение последнего полугодия.

Все пациентки подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Этическим комитетом при ФГБУ

«НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России «Исследования метаболических и гормональных изменений у ранее не лечившихся больных шизофренией с впервые возникшими психотическими расстройствами», протокол № 111/4 от 11 марта 2013 г.; «Динамика нейроэндокринных и метаболических показателей у пациентов с паническим расстройством в процессе терапии антидепрессантами», протокол №24/3 от 19 ноября 2018 г.

Первичное обследование включало в себя:

1) клиническое обследование (сбор жалоб, определение психического, соматического, эндокринологического, гинекологического статуса пациенток, подробный сбор анамнестических данных путем выяснения сведений у обследуемых);

2) психометрическое исследование включало оценку наличия или отсутствия ПР и степени его тяжести по шкале тревоги Гамильтона (HARS) и шкале самооценки тревоги Шихана (ShARS). С целью исключения коморбидных депрессивных расстройств до начала терапии использовалась Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS);

3) определение уровней содержания глюкозы, холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке (плазме) крови;

4) определение уровня содержания гипофизарных (пролактин, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), – тиреотропный гормон (ТТГ), половых (эстрадиол, тестостерон) и тиреоидных гормонов (Т4 св., Т3 св.) в сыворотке (плазме) крови;

5) антропометрическое исследование (измерение роста, обхвата талии и бедер, массы тела);

6) физикальное обследование – измерение АД;

7) ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы и органов малого таза;

8) магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга;

9) осмотр эндокринологом и гинекологом;

Отобранным для дальнейшего исследования пациенткам случайным способом назначались кломипрамин, пароксетин, либо сочетанная терапия пароксетином и перициaziном.

На втором этапе через 2 недели от начала ПФТ проводилось повторное клиническое и антропометрическое исследование.

На третьем этапе через 6 недель от начала ПФТ проводилось повторное клиническое, психометрическое, антропометрическое, лабораторное исследование, контроль АД, оценка изменения метаболических и гормональных показателей, внутригрупповой и межгрупповой сравнительный анализ данных показателей и их динамики, оценка эффективности терапии, анализ полученных результатов.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клиническое обследование пациенток

Для формализованной оценки клинического состояния пациенток врачом-исследователем заполнялась карта обследования больного психонейроэндокринологического профиля, разработанная в отделении психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России и содержащая анамнестические, социально-демографические, клинико-эндокринные, антропометрические данные и результаты лабораторных исследований. В картах отражалась информация о паспортных данных, возрасте, отягощенной психопатологической наследственности, уровне образования, семейном положении, наличии работы, длительности заболевания и количестве госпитализаций в психиатрический стационар.

Проводилось подробное изучение соматического и эндокринного статуса пациенток на всех трех этапах исследования, которое включало оценку по 36 основным симптомам: физическая слабость, умственная утомляемость, снижение работоспособности, заторможенность, снижение двигательной активности, ощущение мышечной слабости, снижение аппетита, повышение массы тела, снижение температуры тела, повышенная сухость кожи, гиперкератоз кожи коленных и локтевых

суставов, шелушение и трещины кожи, медленный рост волос, ломкость волос, выпадение волос, бледность кожи с жёлтым оттенком, одутловатость лица, периорбитальный отёк, отёки конечностей, изменение тембра голоса, раздражительность, повышенная возбудимость, плаксивость, лабильность настроения, повышенный аппетит, периодический или постоянный субфебрилитет, склонность к тахикардии и экстрасистолиям, тремор конечностей, повышенная потливость, затруднения проглатывания пищи, увеличение щитовидной железы, экзофтальм, снижение либидо, повышение либидо, галакторея, задержка менструации, олигоменорея. Выраженность большинства из перечисленных симптомов оценивалась по балльной шкале следующим образом:

0 – признак отсутствует;

1 – слабо выражен, выявляется только при целенаправленном расспросе;

2 – средне выраженный признак, периодически констатируется больным;

3 – выражен значительно, вызывает постоянное беспокойство у больного.

Особое внимание уделялось симптомам, позволяющим оценить менструальный цикл пациенток, клинические проявления ГП и динамику массы тела. Выраженность данных симптомов оценивалась следующим образом:

1. Повышение массы тела:

0 баллов: отсутствие данной симптоматики;

1 балл: повышение массы тела (за последний мес.) до 1 кг;

2 балла: повышение массы тела (за последний мес.) от 1 кг до 2 кг;

3 балла: повышение массы тела (за последний мес.) более чем на 2 кг.

2. Повышенный аппетит:

0 баллов: отсутствие данной симптоматики;

1 балл: лёгкое усиление аппетита, сопоставимое с субъективным ощущением чувства хорошего аппетита, при этом количество потребляемой пищи увеличивалось незначительно, а частота потребления оставалась той же;

2 балла: умеренное усиление аппетита, которое сопровождалось заметным увеличением количества потребляемой пищи и частоты её приёма;

3 балла: выраженное усиление аппетита, характеризовалось практически постоянным, а порой бесконтрольным потреблением пищи, которое лишь на незначительное время купировало чувство сильного голода.

3. Галакторея:

0 баллов: отсутствие данной симптоматики;

1 балл: отмечаются капельные выделения из сосков при надавливании на молочные железы;

2 балла: отмечаются струйные выделения из сосков при надавливании на молочные железы;

3 балла: отмечается самопроизвольное постоянное выделение из молочных желёз.

4. Задержка менструации

0 баллов – отсутствие данной симптоматики;

1 балл – отсутствие менструации до 1 месяца;

2 балла – отсутствие менструации от 1 до 2 месяцев;

3 балла – отсутствие менструации более 2 месяцев.

5. Олигоменорея:

0 баллов: отсутствие данной симптоматики или длительность менструации 5–7 дней;

1 балл: сокращение длительности менструации до 2-3 дней;

2 балла: сокращение длительность менструации до 1-2 дней;

3 балла: сокращение длительности менструации менее 1 дня, выделения при этом состоянии скудные мажущие.

В обязательный алгоритм обследования пациенток входило обследование у гинеколога и эндокринолога.

2.2.2. Методики психометрического исследования

1. Для исключения коморбидной депрессии применялась шкала Гамильтона (Hamilton psychiatric rating scale for depression) [Hamilton M., 1960].

Шкала HDRS (21 пункт) заполнялась при клиническом обследовании. При подсчете баллов учитывались результаты по первым 17 пунктам, пункты 18–21 использовались для оценки дополнительных симптомов депрессии. Интерпретация результатов производилась следующим образом: 0–7 баллов – норма; 8–13 баллов – легкое депрессивное расстройство; 14–18 баллов – депрессивное расстройство средней степени тяжести; 18–22 – депрессивное расстройство тяжелой степени; более 23 – депрессивное расстройство крайне тяжелой степени.

В исследование включались пациентки, набравшие не более 13 баллов (отсутствие депрессивного расстройства и легкое депрессивное расстройство) по данной шкале.

2. Для оценки выраженности тревоги использовалась шкала Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale) [Hamilton M., 1959].

Шкала HARS состоит из 14 пунктов, каждый из которых ранжируется от 0 до 4 баллов. По семи пунктам измеряется соматическая тревога, по другим семи – психическая. Для получения результата складывались баллы по всем пунктам, суммарный балл принимает значения в интервале 0–56. Интерпретировались показатели следующим образом: 0 баллов – отсутствие тревоги, 8–19 баллов – симптомы тревоги, 20 баллов и более – тревожное состояние. При ПР суммарный балл достигает 25–27 и более баллов. Критерием эффективности терапии являлось снижение суммарного бала по сравнению с начальным не менее 50% по шкале HARS.

3. Для оценки выраженности тревоги и степени тяжести тревожного расстройства применялась оценочная клиническая шкала тревоги Шихана (Sheehan Clinical Anxiety Rating Scale) [Sheehan D. V., Sheehan K., 1983].

Шкала ShARS состоит из 35 пунктов, выраженность симптомов ранжируется от 0 до 4 баллов, при этом оцениваются жалобы пациента, его поведение, вегетативные и соматические симптомы тревоги. Суммарный балл по данной шкале может принимать значения от 0 до 140. Интерпретация показателей: 0–30 баллов – отсутствие клинически выраженной тревоги, 30–80 баллов – клинически выраженная тревога, 80 баллов и более – тяжелое тревожное расстройство. Средний балл

при ПР и агорафобии достигает 57 ± 20 баллов. Критерием эффективности терапии являлось снижение суммарного бала до 20 и ниже по шкале ShARS.

2.2.3. Антропометрическое обследование пациенток и контроль артериального давления

Всем пациенткам проводилось антропометрическое исследование с определением роста, ОТ и ОБ, массы тела, а также последующим подсчетом индекса массы тела (ИМТ) путем деления массы тела (в кг) на квадрат роста (в метрах). Рост измерялся при помощи медицинского ростомера, масса тела определялась на медицинских весах, обхват талии и бедер при помощи медицинской сантиметровой ленты – при первичном осмотре и в последующем через 2 и 6 недель от начала терапии. Исходя из ИМТ и соотношения обхват талии (ОТ) / обхват бедер (ОБ) определялось наличие ожирения, его степень и тип отложения жировой ткани. Полученные данные интерпретировались следующим образом:

– степень ожирения: ИМТ = 18,5–24,99 кг/м² – норма; ИМТ = 25–30 кг/м² – предожирение; ИМТ = 30–35 кг/м² – ожирение I степени; 35–40 кг/м² – ожирение II степени; ИМТ = 40 кг/м² и более – ожирение III степени;

– тип ожирения: для мужчин ОТ/ОБ > 1, для женщин ОТ/ОБ > 0,85–0,84 – абдоминальный тип ожирения; для мужчин ОТ/ОБ < 1, для женщин ОТ/ОБ < 0,84 – бедренно-ягодичный тип ожирения.

Контроль АД проводился путем измерения АД до начала терапии и через 6 недель терапии с помощью механического тонометра по методу Короткова.

2.2.4. Клинико-лабораторные методы исследования

Биохимическое исследование

Биохимическое исследование метаболических показателей включало определение уровня содержания глюкозы и показателей липидного спектра (ХС, триглицериды (ТГ), ЛПВП, ЛПНП) в сыворотке (плазме) крови. Определение уровня содержания глюкозы проводилось гексокиназным методом с использованием наборов реагентов производства «Siemens» (США) и автоматического биохимического

анализатора «Advia-1200» (Bayer Healthcare, США). Определение уровня содержания показателей липидного спектра крови проводилось энзиматическим методом с использованием наборов реагентов производства «Siemens» (США) и автоматического биохимического анализатора «Advia-1200» (Bayer Healthcare, США).

Забор крови в объеме 5 мл осуществлялся утром натощак.

Полученные результаты сопоставлялись с нормативными показателями биохимической лаборатории ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России (Таблица 1).

Таблица 1 – Нормативы биохимических показателей (по данным биохимической лаборатории ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России)

<i>Показатель</i>	<i>Единицы измерения</i>	<i>Референсный интервал</i>
Глюкоза	ммоль/л	3,3–6,1
Холестерин	ммоль/л	4,4–6,2
Триглицериды	ммоль/л	0,6–2,4
ЛПВП	ммоль/л	0,91–1,82
ЛПНП	ммоль/л	до 5

Гормональное исследование

С целью оценки работы ГГГ-оси и ГГТ-оси проводилось исследование плазменных концентраций тропных гормонов гипофиза – тиреотропного (ТТГ), пролактина (Prol); лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), половых гормонов – эстрадиола (Э2), тестостерона (Тс); тиреоидных гормонов – свободного тироксина (Т4 св.) и свободного трийодтиронина (Т3 св.).

Забор крови в объеме 5 мл осуществлялся утром натощак.

Измерение уровня содержания гормонов в сыворотке (плазме) крови проводилось методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа, для этого использовался набор из двенадцати разборных восьмилуночных стрипов с иммобилизованными на внутренней поверхности лунок моноклональными антителами к тиреотропному гормону, свободному тироксину, свободному трийодтиронину («Алкор Био», Россия), пролактину, эстрадиолу, ФСГ, ЛГ, тестостерону

(ООО «Хема», Россия) и иммуноферментный планшетный автоматический анализатор «Stat Fax 2100» («Awareness Technology, Inc, США).

Полученные результаты оценивались в зависимости от фазы менструального цикла в которую осуществлялся анализ и сопоставлялись с нормативными показателями иммунологической лаборатории ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России (Таблица 2).

Таблица 2 – Нормативы гормональных показателей при исследовании методом ИФА (по данным иммунологической лаборатории ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России)

<i>Гормоны</i>	<i>Единицы измерения</i>	<i>Фолликул. фаза</i>	<i>Лютеиновая фаза</i>
Лютеинизирующий (ЛГ)	МЕ/л	2–9,5	0,5–17
Фолликулостимулирующий (ФСГ)	МЕ/л	3–12	2–12
Пролактин	мМЕ/л	60–600	120–900
Эстрадиол (Э ₂)	нмоль/л	0,05–0,7	0,1–1,1
Тестостерон (Тс)	нмоль/л	0,5–4,4	0,5–4,4
Тиреотропный (ТТГ)	МЕ/л	0,2–3,2	
Тироксин свободная форма (Т ₄ св.)	пмоль/л	11–26	
Трийодтиронин свободная форма (Т ₃ св.)	нмоль/л	1–2,8	

2.2.5. Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование щитовидной железы и органов малого таза

С целью исключения наличия диффузных изменений ткани и узловых образований щитовидной железы, наличия патологических образований матки и яичников всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование с использованием ультразвукового сканера «Mindray DC-8» (Китай). В основе метода лежит способность органов и тканей по-разному отражать ультразвуковые волны вследствие их различного акустического сопротивления. Исследование осуществлялось врачом отделения ультразвуковой диагностики ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России.

Магнитно-резонансная томография головного мозга

Для исключения наличия гормонально-активных опухолей головного мозга всем пациенткам до начала терапии была проведена МРТ головного мозга с использованием магнитно-резонансного томографа Achieva 1,5T (Philips, Голландия). Принцип данного метода исследования состоит в воздействии на ткани и органы электромагнитных волн, находящихся в регулируемом постоянном магнитном поле высокой напряженности, а вызванное возбуждение ядер атомов водорода дает регистрируемый электромагнитный отклик, который используется в качестве результата. Исследование проводилось врачом отделения магнитно-резонансной томографии ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России.

2.6.6. Математические и статистические методы

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSoft Inc., США) в соответствии с рекомендациями [Реброва О. Ю., 2002).

Описательная статистика количественных признаков представлена средними (M) и среднеквадратическими отклонениями (s) только в случаях нормальных распределений либо медианами и квартилями ($Me [Q_1; Q_3]$) в случаях любых распределений. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами.

При анализе соответствия распределений количественных признаков нормальному закону применялся критерий Шапиро – Уилка.

Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применялся непараметрический тест Манна – Уитни, для сравнения связанных групп (оценка динамики признаков) – тест Вилкоксона и дисперсионный анализ по Фридману.

Оценка взаимосвязей между различными показателями осуществлялась с помощью корреляционного анализа по Спирмену (r) с допустимой ошибкой $p = 0,01$.

В целях минимизации проблемы множественных сравнений пороговым уровнем статистической значимости считали 0,01. Диапазон рассчитанного уровня значимости [0,01; 0,050] интерпретировали как статистическую тенденцию.

2.3. Общая характеристика обследованных больных

Обследовано 65 женщин в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $35,2 \pm 8,4$) с диагнозом «Паническое расстройство», удовлетворяющих критериям включения/исключения.

При изучении психопатологически отягощенной наследственности пациенток у 4,6% – один из родителей страдал тревожным неврозом и проходил лечение у психиатра, у 24,6% – один или оба родителя имели характерологические особенности личности тревожного или сензитивного типа, у 3,1% – один из родителей страдал алкогольной зависимостью, у остальных 67,7% – наследственность психопатологически не отягощена.

подавляющее число пациенток – 75,4% состоят в браке, 24,6% – никогда не были замужем, либо разведены. По уровню образования 4,6% пациенток – учащиеся ВУЗов, 70,8% – имеют высшее профессиональное образование, 20,0% – среднее специальное образование, 4,6% – среднее образование. Больше количество пациенток – 73,8% – работают, 26,2% – не работают, из них 17,6% – учащиеся, 5,8% – совмещает учебу в высшем учебном заведении и работу.

По длительности течения ПР пациентки распределились следующим образом (Рисунок 1): от 1 до 6 месяцев – 36,9%, от 6 месяцев до 1 года – 18,5%, от 1 года до 3 лет – 13,8%, от 3 до 5 лет – 10,8%, более 5 лет – 20%. При этом по поводу данного заболевания 89,2% пациенток впервые обратились за психиатрической помощью и госпитализированы в стационар, 7,8% – впервые обратились за амбулаторной психиатрической помощью, а 3,0% госпитализируются повторно. Пациентки, которые обратились за психиатрической помощью повторно, не принимали какую-либо психофармакотерапию минимум 6 месяцев до начала исследования.

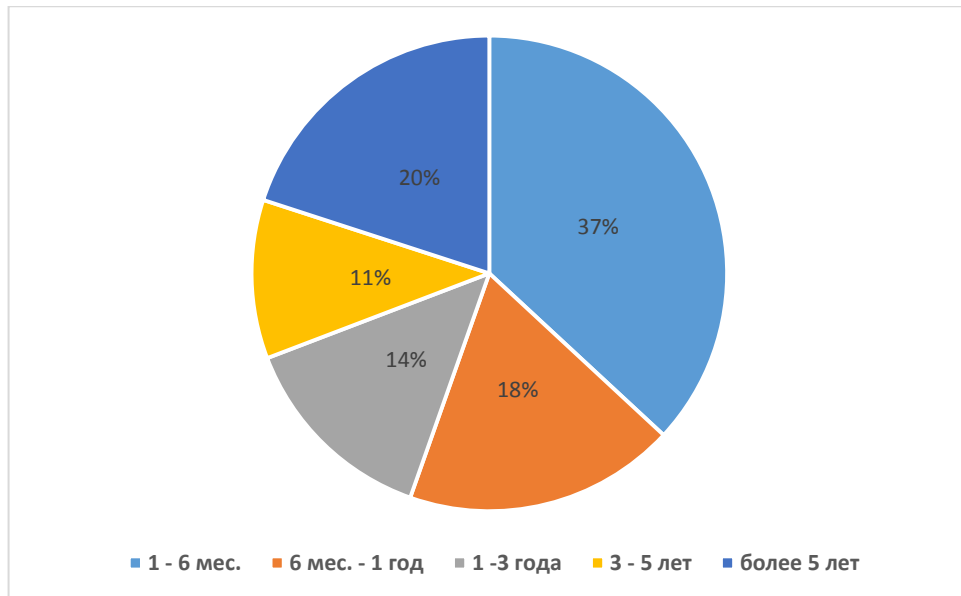


Рисунок 1 – Длительность заболевания

По результатам первичного антропометрического исследования рост пациенток составил $168,2 \pm 6,8$ см, масса тела – 62,0 кг [56,0; 70,0], ИМТ – 22,6 кг/м² [20,0; 24,5]. Средний ОТ у пациенток – 68 см [60,0; 76,0], ОБ – 95,0 см [90,0; 99,0]. Таким образом, у пациенток, включенных в исследование, антропометрические показатели соответствовали норме, ни у одной из пациенток до начала терапии не диагностировано предожирение или ожирение.

По результатам МРТ у 7,7% (N = 5) пациенток обнаружены единичные очаги глиоза, у остальных пациенток патологических изменений головного мозга не выявлено.

По результатам УЗИ органов малого таза у 10,8% (N = 7) пациенток выявлен спаечный процесс малого таза, у 89,2% (N = 58) – патологии не выявлено.

Согласно гинекологическому статусу пациенток шейка матки цилиндрической либо конической формы; тело матки не увеличено, при пальпации безболезненное, придатки без особенностей с обеих сторон. Анамнестически пациентки не отмечали нарушений менструального цикла в течение последних 6 месяцев, каких-либо оперативных вмешательств на матке и придатках на протяжении жизни.

По результатам УЗИ щитовидной железы увеличения или уменьшения ее размеров, изменений ткани железы, узловых образований не выявлено. При пальпации

щитовидной железы врачом-эндокринологом у всех пациенток железа обычных размеров, симметричная, подвижная, безболезненная, ткань её не уплотнена.

Таким образом, с помощью инструментальных методов исследования и осмотра специалистами у всех 65 пациенток исключены заболевания щитовидной железы, наличие гормонально активных опухолей гипофиза, патологических образований и воспалительных процессов матки и придатков, нарушения менструального цикла.

После первичного обследования пациенткам случайным образом назначалась терапия кломипрамином, пароксетином, либо сочетанная терапия пароксетином и перициaziном. Таким образом, сформировались три группы больных. Все группы были сопоставимы по клинико-демографическим и клиническим показателям (Таблица 3).

ПФТ назначалась согласно стандартам оказания специализированной медицинской помощи при невротических расстройствах. Несмотря на отсутствие в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях применения перициазина при ПР, мы сочли возможным его назначение согласно одному из показаний, указанному в официальной инструкции по применению – в качестве дополнительного лекарственного средства для краткосрочного лечения тревожных состояний. По мнению некоторых авторов, использование перициазина допускается при агорафобии, ПР, смешанном тревожном и депрессивном расстройстве и посттравматическом стрессовом расстройстве [Данилов Д. С., 2015].

Первую группу составили 22 пациентки, которым проводилась монотерапия ТЦА (кломипрамином) в дозировке от 75 до 150 мг/сут (средняя суточная доза – $90 \pm 18,3$ мг). Во вторую группу вошли 23 пациентки, получающие монотерапию СИОЗС (пароксетином) в дозе от 30 до 60 мг/сут (средняя суточная доза – $41,3 \pm 6,2$ мг).

В первые 14 дней от начала терапии до развития первых признаков клинического эффекта основной терапии пациенткам первой и второй групп допускалось назначение бензодиазепиновых транквилизаторов с целью купирования выраженной тревожно-фобической симптоматики и достижения лучшего комплаенса.

Таблица 3 – Сравнительная таблица сопоставимости групп по основным социально-демографическим и клиническим показателям

Показатель	Монотерапия кломипрамином	Монотерапия пароксетином	Сочетанная терапия пароксетином и перициaziном
Возраст	31,0±9,1	32,6±8,1	39,5±6,3
Образование:			
учащийся	9,09%	0%	5%
среднее	4,55%	0%	10%
среднее специальное	13,64%	21,74%	25%
высшее	72,73%	78,25%	60%
Семейное положение:			
замужем	72,73%	69,57%	85%
не замужем	23,23%	30,43%	15%
Наличие работы:			
работает	77,27%	82,61%	60%
не работает	22,73%	17,39%	40%
Лечение:			
амбулаторное	90,91%	91,30%	95%
стационарное	9,09%	8,70%	5%
Длительность заболевания:			
от 1 до 6 мес.	36,36%	52,17%	20%
от 6 мес. до 1 года	13,64%	17,39%	25%
от 1 года до 3 лет	13,64%	8,70%	20%
от 3 до 5 лет	13,64%	8,70%	10%
более 5 лет	22,73%	13,04%	25%
Средний балл по HARS до начала терапии	31,0 [28,0; 35,0]	27,0 [24,0; 31,0]	27,5 [25,0; 35,0]
Средний балл по ShARS до начала терапии	60,5 [53,0; 73,0]	51,0 [41,0; 67,0]	49,5 [39,5; 70,5]

Третью группу сравнения составили 20 пациенток, получающие сочетанную терапию антипсихотиком первого поколения производным фенотиазина – перициaziном и СИОЗС (пароксетином). Дозировка перициазина варьировала от 7 до 30 мг/сут (средняя суточная доза – 13,1±4,8 мг), а пароксетина – от 40 до 60 мг/сут (средняя суточная доза – 49,5±8,8 мг).

Глава 3. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ И ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ

3.1. Анализ клинических и психометрических характеристик обследованных больных

По результатам первичного психометрического исследования в 1-й группе средний балл по шкале HARS до терапии – 31,0 [28,0; 35,0], по шкале ShARS – 60,5 [53,0; 73,0]. Во 2-й группе средний балл по шкале HARS до терапии – 27,0 [24,0; 31,0] по шкале ShARS – 51,0 [41,0; 67,0]. В 3-й группе сравнения средний балл по шкале HARS до терапии – 27,5 [25,0; 35,0], по шкале ShARS – 49,5 [39,5; 70,5]. Наиболее часто в тяжелой (3 балла) и очень тяжелой степени (4 балла) отмечались следующие симптомы: тревожное настроение, напряжение, сердечно-сосудистые и респираторные симптомы, инсомния, вегетативные симптомы, тревожное поведение во время осмотра. Выраженность симптомов по шкале HARS представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Выраженность тревожной симптоматики по шкале HARS до начала терапии

Симптом	Отсутствует (0 баллов)	Слабая степень (1 балл)	Умеренная степень (2 балла)	Тяжелая степень (3 балла)	Очень тяжелая степень (4 балла)
Тревожное настроение	0%	0%	7,7%	47,7%	44,6%
Напряжение	0%	0%	4,6%	50,8%	44,6%
Страхи	61,6%	15,4%	9,2%	13,8%	0%
Инсомния	9,2%	9,2%	20%	52,4%	9,2%
Интеллектуальные нарушения	23,1%	23,1%	36,9%	15,4%	1,5%
Депрессивное настроение	18,5%	30,8%	46,1%	4,6%	0%
Соматические симптомы (мышечные)	38,5%	13,8%	26,1%	15,4%	6,2%
Соматические симптомы (сенсорные)	9,2%	13,8%	24,6%	43,2%	9,2%
Сердечно-сосудистые симптомы	0%	3,0%	4,6%	63,2%	29,2%
Респираторные симптомы	7,7%	7,7%	20%	52,4%	12,2%
Гастроинтестинальные симптомы	32,3%	18,5%	24,6%	10,8%	13,8%
Мочеполовые симптомы	47,7%	13,8%	30,8%	6,2%	1,5%
Вегетативные Симптомы	9,2%	10,8%	27,7%	41,5%	10,8%
Поведение при осмотре	1,5%	10,8%	32,3%	52,4%	3,0%

По шкале ShARS средний балл составил 56,0 [44,0; 67,0], что характерно для клинически выраженной тревоги и в диагностическом плане соответствует ПР и аго-рафобии. По шкале ShARS наиболее часто отмечалось наличие таких симптомов, как приступы головокружения и слабости, приступы одышки и тахикардии, боль и давление в груди, приступы «кома» в горле, парестезии, жар в теле или озноб, боли в голове, шее или спине; повышенная утомляемость, ипохондрия, напряжение и тревожность, тремор, эмоциональная неустойчивость, нарушение сна.

Большие (развернутые) спонтанные ПА, сопровождающиеся 4 и более симптомами у 72,3% пациенток наблюдались в умеренной, тяжелой и очень тяжелой степени. Малые спонтанные ПА, сопровождающиеся 1–3 симптомами, также у большего количества пациенток – 64,6% достигали умеренной и тяжелой степени выраженности. Умеренные и выраженные ситуационные ПА наблюдались у 80% пациенток. Тревогу ожидания очередного панического приступа отмечали все пациентки, при этом 61,6% – в очень тяжелой и тяжелой степени, 38,4% – в легкой и умеренной степени. Выраженность тревожно-фобической симптоматики по шкале ShARS представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Выраженность тревожной симптоматики по шкале ShARS до начала терапии

<i>Симптом</i>	<i>Отсутствует (0 баллов)</i>	<i>Слабая степень (1 балл)</i>	<i>Умеренная степень (2 балла)</i>	<i>Тяжелая степень (3 балла)</i>	<i>Очень тяжелая степень (4 балла)</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Приступы головокружения/слабости	12,2%	20%	34%	24,6%	9,2%
Приступы слабости в ногах	55,4%	15,4%	16,9%	10,8%	1,5%
Приступы нарушения равновесия	41,6%	24,6%	15,4%	16,9%	1,5%
Приступы одышки/ гипервентиляции	16,9%	13,8%	18,5%	49,3%	1,5%
Приступы тахикардии	3,0%	7,7%	4,6 %	61,6%	23,1%
Боль/давление в груди	24,6%	16,9%	27,7%	30,8%	0%
Приступы поперхивания/«кома» в горле	49,3%	12,2%	27,7%	10,8%	0%
Приступы парестезии/онемения	34%	20%	26,1%	16,9%	3,0%

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6
Приступы жара в теле или озноба	15,4%	10,8%	27,7%	36,9%	9,2%
Тошнота	43,1%	18,5%	16,9%	18,5%	3,0%
Диарея	83,1%	7,7%	6,2%	1,5%	1,5%
Боли в голове/шее/спине	10,8%	20,0%	24,6%	21,5%	23,1%
Повышенная утомляемость	7,7%	15,4%	26,1%	43,1%	7,7%
Приступы гиперестезии к звуку/свету/ прикосновению (вздрагивание)	58,5%	15,4%	7,7%	13,8%	4,6%
Повышенное потоотделение	38,5%	16,9%	24,6%	13,8%	6,2%
Дереализация	72,3%	16,9%	6,2%	4,6%	0%
Деперсонализация	73,8%	15,4%	6,2%	4,6%	0%
Ипохондрия	0%	1,5%	12,2%	56,9%	29,2%
Чувство психической декомпенсации (самоконтроль/адекватность)	55,4%	15,4%	4,6%	16,9%	7,7%
Приступы страха смерти или надвигающейся катастрофы	27,7%	18,5%	15,4%	35,4%	3,0%
Приступы тремора/сильной дрожи в теле	15,4%	21,5%	38,5%	20%	4,6%
Эпизоды депрессивного настроения после незначительной провокации или без нее	27,7%	35,4%	35,4%	1,5%	0%
Эмоциональная неустойчивость	10,8%	20%	36,9%	32,3%	0%
Зависимость от других	46,1%	18,5%	15,4%	15,4%	4,6%
Компульсивные ритуалы	63,2%	20,0%	12,2%	4,6%	0%
Навязчивые мысли	38,5%	29,2%	20,0%	10,8%	1,5%
Ранняя инсомния	16,9%	13,8%	24,6%	38,5%	6,2%
Средняя инсомния	16,9%	23,1%	20,0%	35,4%	4,6%
Фобии	44,6%	20,0%	18,5%	15,4%	1,5%
Напряжение/ нервозность/ тревожность	0%	7,7%	13,8%	58,5%	20,0%
Признаки тревоги на момент осмотра	1,5%	10,8%	23,1%	52,4%	12,2%
Спонтанные ПА – большие атаки (4 и более симптомов)	18,5%	16,9%	24,6%	30,8%	9,2%
Спонтанные ПА или симптомы – малые атаки (1–3 симптома)	7,7%	20,0%	44,6%	27,7%	0%
Приступы тревоги ожидания	0%	1,5%	23,1%	61,6%	13,8%
Ситуационные ПА	9,2%	10,8%	27,7%	49,3%	3,0%

По шкале HDRS средний балл в 1-й группе составил 8 [3,0; 13,0], во 2-й группе – 8,5 [3,0; 14,0], в 3-й группе – 9 [4,0; 14,0]. Таким образом, у большинства пациенток имело место коморбидное легкое депрессивное расстройство, основные проявления которого по данной шкале совпадали с симптомами ПП по шкалам HARS и ShARS: психическая и соматическая тревога, ипохондрические расстройства, общесоматические симптомы и инсомния. При этом отсутствовали такие типичные симптомы депрессии как сниженное настроение с переживаниями печали, безнадежности и собственной беспомощности; чувство вины, суицидальные мысли, идеаторная и двигательная заторможенность, суточные колебания состояния.

3.2. Сравнение эффективности терапии панического расстройства кломипрамином, пароксетином и сочетанной терапией пароксетином и перициaziном

По результатам исследования в 1-й группе пациенток через 6 недель терапии кломипрамином в средней суточной дозе $90 \pm 18,3$ мг балл по шкале HARS снизился в среднем на 26,5 и составил 4,0 балла [3,0; 5,0]. По шкале ShARS средний балл в результате терапии снизился в среднем на 55,0 баллов и составил 6,0 баллов [3,0; 8,0].

Во 2-й группе средний балл по шкале HARS спустя 6 недель терапии пароксетином в средней суточной дозе $41,3 \pm 6,2$ мг снизился в среднем на 24,0 балла – 3,0 [2,0; 4,0]. По шкале ShARS снижение среднего балла – 47,0 баллов, средний балл через 6 недель – 4,0 [3,0; 6,0].

В 3-й группе среднее уменьшение балла по HARS в результате 6-недельной сочетанной терапии пароксетином в средней суточной дозировке $49,5 \pm 8,8$ мг и традиционным антипсихотиком перициaziном в средней суточной дозе $13,1 \pm 4,8$ мг составило 23,5 балла, средний балл снизился до 4,0 [3,0; 6,0]. Средний балл по шкале ShARS до терапии – 49,5 [39,5; 70,5], в среднем снизился на 41 балл и к 6 неделе терапии составил 8,4 [5,5; 10,5].

Все пациентки 1-й и 2-й групп в первые 2 недели терапии получали транквилизатор бензодиазепинового ряда – феназепам в дозе от 1 до 2 мг/сут (средняя суточная доза $1,5 \pm 0,3$ мг), у пациенток 3-й группы дополнительного назначения транквилизаторов не потребовалось.

Средний балл по шкалам HARS и ShARS значительно снизился ($p = 0,001$, критерий Вилкоксона) у пациенток как в двух основных группах, так и в группе сравнения (Рисунки 2 и 3).

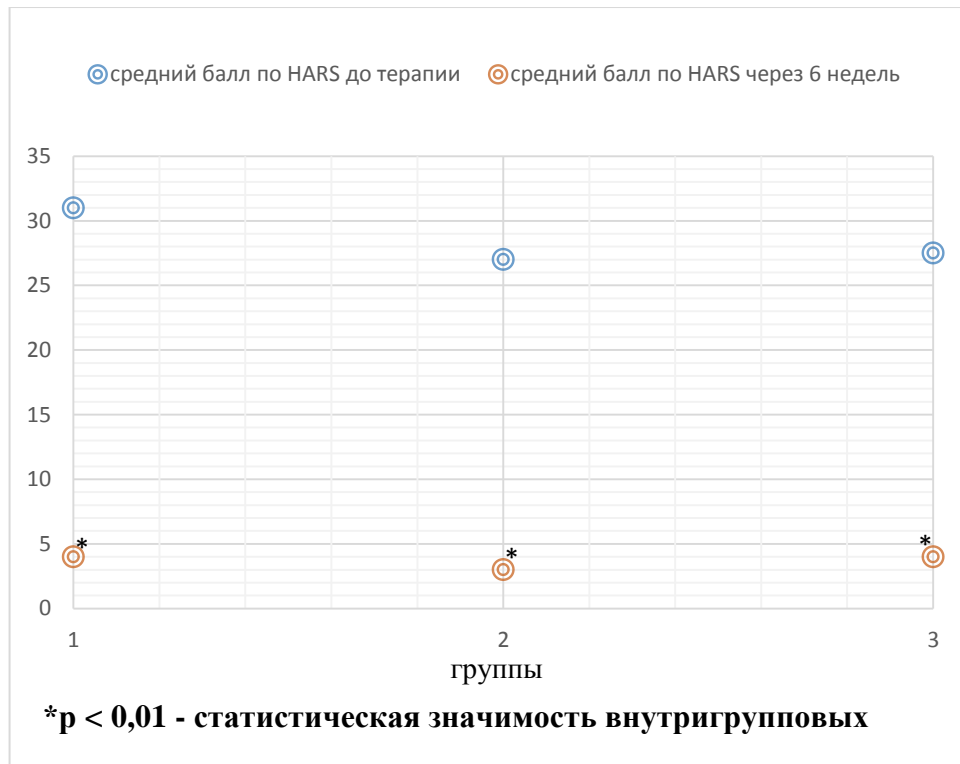


Рисунок 2 – Эффективность терапии по шкале HARS

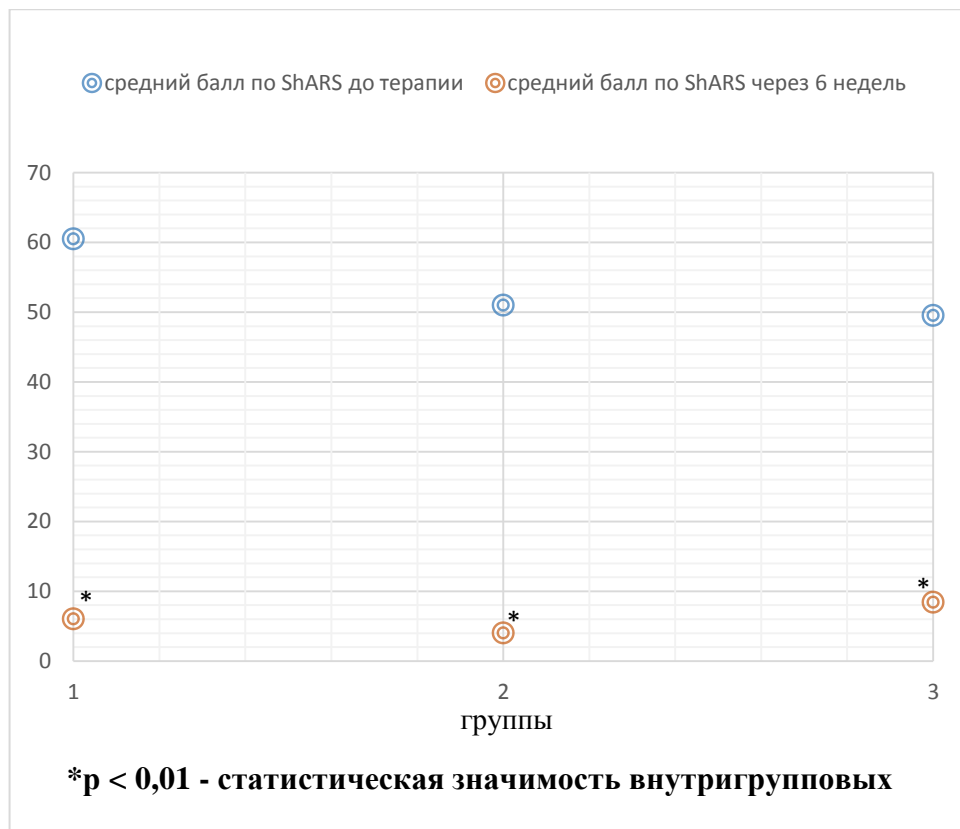


Рисунок 3 – Эффективность терапии по шкале ShARS

Общий балл по шкале ShARS через 6 недель терапии превышал значение 20 баллов лишь у одной пациентки из 3-й группы сравнения и составил 23,0 балла. Таким образом, проводимая терапия оказалась эффективна по шкале HARS у 100% пациентов, по шкале ShARS у 98,5% (64 пациентки), что не позволило выделить группы респондеров и нонреспондеров.

Однако большинство симптомов обследуемые отмечали через 6 недель терапии в слабой степени выраженности. Пациентки отмечали по шкале HARS следующие остаточные симптомы в легкой степени:

- тревожное настроение – 1-я группа – 31,8%, 2-я группа – 47,8%, 3-я группа – 45,0%;
- напряжение – 1-я группа – 45,4%, 2-я группа – 47,8%, 3-я группа – 40,0%;
- страхи – 1-я группа – 4,5%, 2-я группа – 8,7%, 3-я группа – 15%;
- инсомния – 1-я группа – 9,0%, 2-я группа – 8,7%, 3-я группа – 15%;
- интеллектуальные нарушения – 1-я группа – 27,2%, 2-я группа – 26,0%, 3-я группа – 40,0%;
- мышечные соматические симптомы – 1-я группа – 9,0%, 2-я группа – 4,3%, 3-я группа – 20,0%;
- сенсорные соматические симптомы – 1-я группа – 45,4%, 2-я группа – 21,7%, 3-я группа – 30,0%;
- сердечно-сосудистые симптомы – 1-я группа – 27,2%, 2-я группа – 21,7%, 3-я группа – 20,0%; респираторные симптомы – 2-я группа – 4,3%;
- гастроинтестинальные симптомы – 1-я группа – 18,1%, 2-я группа – 17,4%, 3-я группа – 45,0%;
- мочеполовые симптомы – 1-я группа – 13,6%, 2-я группа – 21,7%, 3-я группа – 20,0%;
- вегетативные симптомы – 1-я группа – 45,4%, 2-я группа – 13,0%, 3-я группа – 40,0%;
- тревожное поведение при осмотре – 1-я группа – 22,7%, 2-я группа – 13,0%, 3-я группа – 25,0%.

В умеренной степени по шкале HARS у пациенток отмечалось гораздо меньшее количество симптомов:

- тревожное настроение – 1-я группа – 4,5%, 2-я группа – 4,3%, 3-я группа – 10,0%;
- напряжение – 3-я группа – 5,0%;
- сенсорные соматические симптомы – 3-я группа – 10,0%;
- сердечно-сосудистые симптомы – 2-я группа – 4,3%, 3-я группа – 5,0%;
- вегетативные симптомы – 1-я группа – 4,5%, 2-я группа – 4,3%.

По шкале ShARS через 6 недель терапии у пациенток большинство симптомов также сохранялись в легкой степени выраженности:

- приступы головокружения/слабости – 1-я группа – 13,6%, 2-я группа – 17,4%, 3-я группа – 25,0%;
- приступы нарушения равновесия – 1-я группа – 13,6%, 2-я группа – 13,0%, 3-я группа – 20,0%;
- приступы одышки – 2-я группа – 4,3%;
- приступы тахикардии – 1-я группа – 27,2%, 2-я группа – 21,7%, 3-я группа – 20,0%;
- боль и давление в груди – 2-я группа – 8,7%;
- приступы парестезии/онемения – 1-я группа – 18,1%, 2-я группа – 8,7%, 3-я группа – 15,0%;
- тошнота – 1-я группа – 22,7%, 2-я группа – 17,4%, 3-я группа – 10,0%;
- боли в голове/шее/спине – 1-я группа – 40,9%, 2-я группа – 26,0%, 3-я группа – 30,0%;
- повышенная утомляемость – 31,8%, 2-я группа – 26,0%, 3-я группа – 30,0%;
- приступы гиперестезии – 1-я группа – 9,0%, 2-я группа – 8,7%, 3-я группа – 20,0%;
- ипохондрия – 1 группа – 50,0%, 2-я группа – 60,8%, 3-я группа – 45,0%;
- ранняя инсомния – 1-я группа – 9,0%, 3-я группа – 15,0%;
- средняя инсомния – 1-я группа – 9,0%, 2-я группа – 4,3%, 3-я группа – 15,0%;

- фобии – 1-я группа – 13,6%, 2-я группа – 17,4%, 3-я группа – 25,0%;
- напряжение/тревожность – 1-я группа – 45,4%, 2-я группа – 39,1%, 3-я группа – 45,0%;
- тревога во время осмотра – 1-я группа – 22,7%, 2-я группа – 13,0%, 3-я группа – 25,0%;
- приступы тревоги ожидания – 1-я группа – 40,9%, 2-я группа – 52,1%, 3-я группа – 45,0%;
- ситуационные панические атаки – 1-я группа – 9,0%, 2-я группа – 4,3%, 3-я группа – 5,0%.

В умеренной степени отмечались следующие симптомы по шкале ShARS:

- приступы тахикардии – 2-я группа – 4,3%;
- приступы парестезии/онемения – 3-я группа – 5,0%; тошнота – 2-я группа – 4,3%;
- боли в голове/шее/спине – 1-я группа – 9,0%, 3-я группа – 5,0%;
- ипохондрия – 1-я группа – 9,0%, 2-я группа – 8,7%, 3-я группа – 15,0%;
- напряжение/тревожность – 1-я группа – 4,5%, 2-я группа – 4,3%, 3-я группа – 10,0%.

Тем не менее, во всех трех группах спустя 6 недель терапии пациентки не отмечали больших и малых спонтанных ПА, а ситуационные ПА легкой выраженности беспокоили менее 10,0% пациенток. Тревога ожидания очередного панического приступа сохранялась у больных лишь в легкой степени.

Глава 4. ОЦЕНКА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ

4.1. Анализ динамики антропометрических и лабораторных метаболических показателей

Оценка антропометрических показателей до начала терапии проводилась, главным образом, с целью исключения из исследования пациенток с изначально повышенным ИМТ и наличием предожирения, либо ожирения. Повторный анализ этих показателей на последующих этапах работы вместе с рядом лабораторных данных позволил оценить основные составляющие метаболического синдрома и риск его развития в процессе проводимой ПФТ.

В настоящее время согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с метаболическим синдромом (МС) [Министерство здравоохранения РФ, 2013], критерии метаболического синдрома включают в себя:

Основной критерий: абдоминальный тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

- повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
- снижение уровня ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин;
- повышение уровня ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л;
- нарушенная толерантность к глюкозе – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при проведении перорального теста толерантности к глюкозе $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7 ммоль/л;
- нарушенная гликемия натощак – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при проведении перорального теста толерантности к глюкозе составляет менее 7,8 ммоль/л;
- комбинированное нарушение гликемии натощак/толерантности к глюкозе;

– повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при проведении перорального теста толерантности к глюкозе $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л;

– уровень АД >140 и 90 мм рт. ст. или лечение гиптензивными препаратами.

Исходя из приведенных рекомендаций, диагностика МС считается достоверной только при обязательном наличии основного критерия и не менее двух дополнительных.

Однако учитывая невозможность изучения всех перечисленных дополнительных критериев в условиях психиатрического стационара, нами проводился обязательный учет основного критерия – измерение ОТ и оценка типа ожирения, а также следующих дополнительных критериев: уровень глюкозы натощак, ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП и контроль АД.

По результатам антропометрического исследования, в 1-й группе рост пациенток составил $167,2 \pm 5,0$ см, ОТ до терапии – $73,0 \pm 6,4$ см, через 2 недели терапии – $73,2 \pm 6,4$ см, через 6 недель терапии – $73,4 \pm 6,5$ см. Среднее увеличение ОТ через 2 недели от начала терапии – $0,2$ см, между 2-й и 6-й неделями терапии – $0,2$ см, через 6 недель от начала терапии – $0,4$ см. ОБ до терапии – $96,7 \pm 4,1$ см, через 2 недели терапии – $96,9 \pm 4,0$ см, через 6 недель терапии – $97,3 \pm 4,1$ см. Среднее увеличение ОБ через 2 недели от начала терапии – $0,2$ см, между 2 и 6 неделями терапии – $0,4$ см, через 6 недель от начала терапии – $0,6$ см. Соотношение обхвата талии и бедер на всех этапах исследования – $0,75$. Параметры систолического и диастолического АД в 1 группе: до начала терапии – $122,6 \pm 13,5$ и $77,8 \pm 8,6$ мм рт. ст., через 6 недель терапии – $117,7 \pm 12,7$ и $72,9 \pm 8,5$ мм рт. ст.

Во 2-й группе рост пациенток составил $169,7 \pm 8,2$ см, ОТ до терапии – $73,6 \pm 5,7$ см, через 2 недели терапии – $73,7 \pm 5,8$ см, через 6 недель терапии – $73,8 \pm 5,9$ см. Среднее увеличение ОТ через 2 недели от начала терапии – $0,1$ см, между 2 и 6 неделями терапии – $0,1$ см, через 6 недель от начала терапии – $0,2$ см. ОБ до терапии – $92,5 \pm 8,1$ см, через 2 недели терапии – $92,4 \pm 6,3$ см, через 6 недель терапии – $92,3 \pm 8,2$ см. Отмечалось уменьшение ОБ через 2 недели от начала терапии на $0,1$ см, между 2 и 6 неделями терапии на $0,1$ см, через 6 недель от начала терапии – $0,2$

см. Соотношение обхвата талии и бедер на трех этапах измерения – 0,79. Динамика параметров АД во 2 группе: до начала терапии – $119,5 \pm 15,1$ и $75,8 \pm 7,9$ мм рт.ст., через 6 недель терапии – $116,2 \pm 10,9$ и $71,0 \pm 8,1$ мм рт. ст.

В 3-й группе рост пациенток составил $167,5 \pm 6,7$ см, ОТ до терапии – $72,4 \pm 6,1$ см, через 2 недели терапии – $72,5 \pm 6,2$ см, через 6 недель терапии – $72,7 \pm 6,2$ см. Среднее увеличение ОТ через 2 недели от начала терапии – 0,1 см, между 2 и 6 неделями терапии – 0,2 см, через 6 недель от начала терапии – 0,3 см. ОБ до терапии – $95,4 \pm 6,4$ см, через 2 недели терапии – $95,5 \pm 6,3$ см, через 6 недель терапии – $95,8 \pm 6,3$ см. Среднее увеличение ОБ через 2 недели от начала терапии – 0,1 см, между 2 и 6 неделями терапии – 0,3 см, через 6 недель от начала терапии – 0,4 см. Соотношение обхвата талии и бедер не менялось на протяжении 6 недель и равнялось 0,75. Изменение параметров АД в 3 группе: до начала терапии – $114,2 \pm 10,3$ и $74,9 \pm 6,1$ мм рт. ст., через 6 недель терапии – $107,6 \pm 11,6$ и $69,5 \pm 8,5$ мм рт. ст.

У пациенток 1-й группы масса тела до начала терапии составляла $65,4 \pm 7,4$ кг, через 2 недели терапии – $65,7 \pm 7,5$ кг, через 6 недель терапии – $66,3 \pm 7,5$ кг. Средняя прибавка массы тела через 2 недели терапии составила $0,3 \pm 0,1$ кг, между 2-й и 6-й неделями терапии – $0,5 \pm 0,3$ кг, через 6 недель терапии – $0,9 \pm 0,3$ кг. Средний ИМТ до терапии – $23,4 \pm 1,9$ кг/м², через 2 недели терапии – $23,5 \pm 2,0$ кг/м², через 6 недель терапии – $23,7 \pm 2,0$ кг/м². Среднее увеличение ИМТ через 2 недели терапии – 0,1 кг/м², между 2-й и 6-й неделями терапии – 0,2 кг/м², через 6 недель от начала терапии – 0,3 кг/м².

Во 2-й группе масса тела пациенток до терапии – $62,6 \pm 1,9$ кг, через 2 недели терапии – $62,8 \pm 1,9$ кг, через 6 недель терапии – $63,1 \pm 2,1$ кг. Средняя прибавка массы тела через 2 недели терапии составила $0,2 \pm 0,05$ кг, между 2-й и 6-й неделями терапии – $0,3 \pm 0,1$ кг, через 6 недель терапии – $0,5 \pm 0,2$ кг. Средний ИМТ до терапии – $21,5 \pm 2,9$ кг/м², через 2 недели терапии – $21,5 \pm 2,9$ кг/м², через 6 недель терапии – $21,6 \pm 3,0$ кг/м². Среднее увеличение ИМТ через 2 недели терапии – 0,04 кг/м², между 2-й и 6-й неделями терапии – 0,03 кг/м², через 6 недель от начала терапии – 0,07 кг/м².

У пациенток 3-й группы сравнения динамика массы тела не отличалась от двух основных групп: до начала терапии – $63,4 \pm 1,0$ кг, через 2 недели терапии –

63,6±1,0 кг, через 6 недель терапии – 64,0 ±1,0 кг. Средняя прибавка массы тела через 2 недели терапии составила 0,2±0,1 кг, между 2-й и 6-й неделями терапии – 0,4±0,1 кг, через 6 недель терапии – 0,6±0,1 кг. Средний ИМТ до терапии – 22,51±2,9 кг/м², через 2 недели терапии – 22,56±2,9 кг/м², через 6 недель терапии – 22,7±2,9 кг/м². Среднее увеличение ИМТ через 2 недели терапии – 0,05 кг/м², между 2-й и 6-й неделями терапии – 0,1 кг/м², через 6 недель от начала терапии – 0,2 кг/м².

Через 2 недели от начала терапии повышение массы тела до 1 кг отмечалось у 4,5% пациенток 1-й группы, 17,4% пациенток 2-й группы и 10,0% пациенток 3-й группы, от 1 до 2 кг – у 18,2% пациенток 1-й группы и у 5,0% пациенток 3-й группы, более 2 кг – у 5,0% пациенток 3-й группы.

Через 6 недель терапии масса тела повысилась не более чем на 1 кг у 22,7% пациенток 1-й группы, 13,0 % пациенток 2-й группы и 15,0% пациенток 3-й группы, от 1 до 2 кг – у 4,5% пациенток 1-й группы, 8,7% – 2-й группы, 10,0% – 3-й группы; более 2 кг – у 13,6% пациенток 1-й группы и 10,0% пациенток 3-й группы (Рисунок 4). Частота увеличения массы тела оказалась статистически значимой в 1-й группе и в 3-й группе ($p = 0,003$ и $p = 0,005$, критерий Вилкоксона).

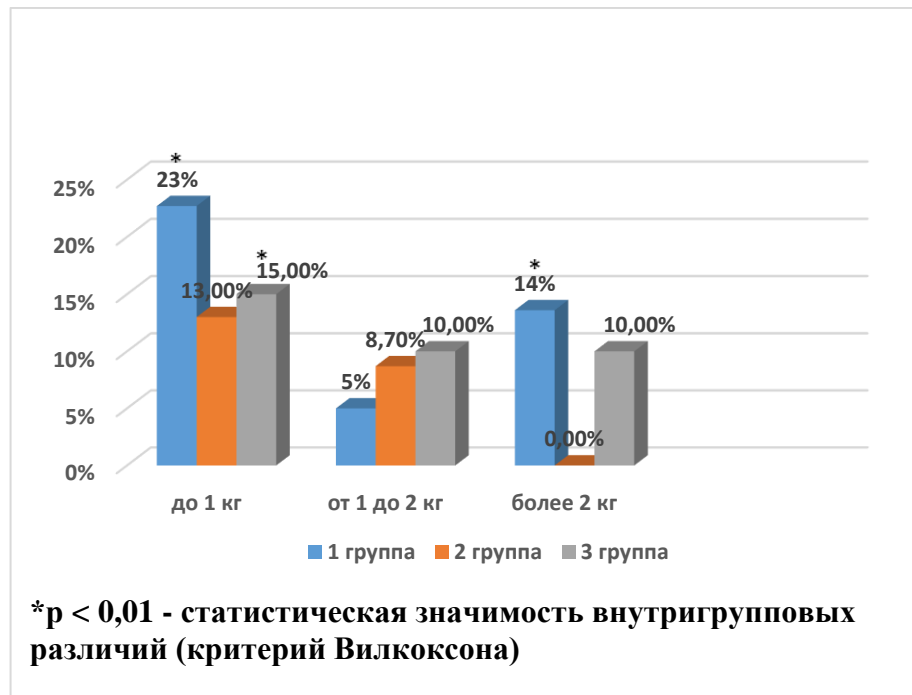


Рисунок 4 – Частота встречаемости увеличения массы тела через 6 недель от начала терапии

Оценка изменения пищевого поведения включала в себя субъективно отмечаемое пациентками изменение аппетита, частоты употребления пищи и ее количества.

Лёгкое усиление аппетита, сопоставимое с субъективным ощущением чувства хорошего аппетита, при этом с незначительным увеличением количества потребляемой пищи и прежней частотой ее потребления отмечалось спустя 2 недели от начала терапии у 31,8% пациенток 1-й группы ($p = 0,003$), 17,4% пациенток 2-й группы ($p = 0,007$) и 30% ($p = 0,003$) пациенток 3-й группы.

Умеренное усиление аппетита, которое сопровождалось заметным увеличением количества потребляемой пищи и частоты её приёма наблюдалось через 2 недели терапии лишь у 4,5% пациенток 1-й группы. Частота встречаемости усиления аппетита через 2 недели терапии была статистически значимой во всех группах пациенток ($p < 0,01$, критерий Вилкоксона).

Через 6 недель терапии процент пациенток, отмечающих усиление аппетита увеличился во всех трех группах. Значимое легкое и умеренное усиление аппетита отмечали соответственно 31,8% и 13,6% пациенток 1-й группы, 26% и 4,35% пациенток 2-й группы, 35% и 5% пациенток 3-й группы (Рисунок 5). Частота встречаемости усиления аппетита через 6 недель терапии была статистически значимой в 1-й ($p = 0,002$), во 2-й ($p = 0,0035$) и в 3-й ($p = 0,002$) группах пациенток (критерий Вилкоксона).

Фоновый уровень глюкозы натощак в 1-й группе составил $5,2 \pm 0,4$ ммоль/л, во 2-й группе – $4,9 \pm 0,4$ ммоль/л, в 3-й группе – $5,0 \pm 0,5$ ммоль/л. Через 6 недель от начала терапии уровень глюкозы натощак незначительно повысился в 1-й и 3-й группах и не изменился во 2-й группе: 1-я группа – $5,3 \pm 0,5$ ммоль/л, 2-я группа – $4,9 \pm 0,4$ ммоль/л, 3-я группа – $5,1 \pm 0,5$ ммоль/л. В целом, изменения уровня глюкозы в группах не достигали уровня статистической значимости.

Уровень ХС до начала терапии незначительно различался в трех группах: в 1-й группе – $5,0 \pm 0,7$ ммоль/л, во 2-й группе – $4,9 \pm 0,7$ ммоль/л, в 3-й группе – $4,9 \pm 0,7$ ммоль/л. К 6-й неделе уровень ХС практически не изменился и составил в 1-й

группе – $5,0 \pm 0,6$ ммоль/л, во 2-й группе – $5,0 \pm 1,0$ ммоль/л, в 3-й группе – $4,9 \pm 0,6$ ммоль/л.

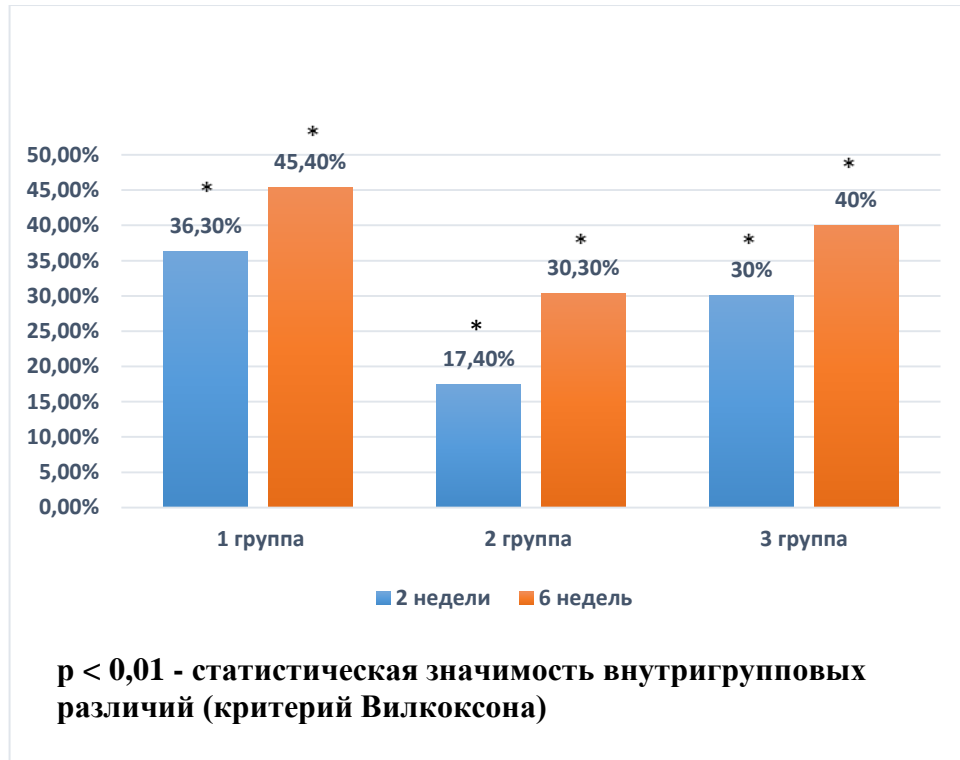


Рисунок 5 – Усиление аппетита в группах через 2 и 6 недель терапии

Уровень других показателей липидного спектра крови также существенно не изменился в процессе терапии, статистически значимых изменений не выявлено (Таблица 6).

Таблица 6 – Динамика показателей липидного спектра

Показатель	1-я группа (кломипрамин)		2-я группа (пароксетин)		3-я группа (пароксетин и перициазин)		Норма
	до терапии	через 6 недель	до терапии	через 6 недель	до терапии	через 6 недель	
Холестерин	$5,0 \pm 0,7$	$5,0 \pm 0,6$	$4,8 \pm 0,7$	$4,9 \pm 1,0$	$4,9 \pm 0,7$	$4,9 \pm 0,6$	4,4–6,2 ммоль/л
Триглицериды	$0,9 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,7$	$1,0 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,7$	0,6–2,4 ммоль/л
ЛПВП	$1,3 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	0,91–1,82 ммоль/л
ЛПНП	$3,1 \pm 0,6$	$3,3 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,7$	$3,1 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,6$	< 5 ммоль/л
Коэффициент атерогенности	$3,0 \pm 1,0$	$2,8 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,9$	$3,0 \pm 1,0$	$3,0 \pm 1,0$	$2,9 \pm 1,2$	2,8–3,5

Исходя из полученных данных, у пациенток через 6 недель терапии масса тела увеличилась как в двух основных группах, так и в группе сравнения. Тем не менее, ОТ не достигал 80 см и более ни у одной из пациенток, что позволило исключить наличие основного критерия МС.

При оценке дополнительных лабораторных критериев выявлено, что уровень глюкозы натощак незначительно повысился в 1-й группе и группе сравнения, но не превышал референсные значения – $5,3 \pm 0,5$ ммоль/л. Уровень ТГ повысился в трех группах в пределах $0,1-0,2$ ммоль/л и не превышал $1,7$ ммоль/л. Уровень ЛПВП не изменился в процессе терапии, его минимальное среднее значение – $1,2 \pm 0,2$ ммоль/л. Уровень ЛПНП у пациенток 1-й группы достигал критерия метаболического синдрома как до терапии – $3,1 \pm 0,6$, так и через 6 недель терапии – $3,3 \pm 0,6$ ммоль/л; во 2-й группе уровень ЛПНП в процессе терапии повысился в среднем на $0,1$ ммоль/л и не превышал $2,9 \pm 0,7$ ммоль/л; в группе сравнения уровень ЛПНП был повышен до терапии – $3,1 \pm 0,7$ ммоль/л, но к 6 недели терапии снизился на $0,2$ ммоль/л и не превышал $2,9 \pm 0,6$ ммоль/л. При оценке динамики систолического и диастолического АД выявлена тенденция к его снижению в рамках нормотонии в основных группах и к развитию гипотонии в группе сравнения, что можно объяснить выраженным гипотензивным эффектом перициазина.

Таким образом, лишь один из дополнительных критериев МС отмечался у пациенток трех групп – уровень ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, однако данный показатель не выходил за верхнюю границу лабораторной нормы и не имел самостоятельного диагностического значения ввиду исключения основного критерия МС.

4.2. Выявление факторов развития метаболических нарушений при применении кломипрамина, пароксетина и сочетанной терапии пароксетином и перициaziном

Как видно из приведенных данных, при оценке изменения массы тела как в основных группах пациенток, получающих монотерапию кломипрамином и пароксетином, так и в группе пациентов, получающих сочетанную терапию пароксетином и перициaziном, отмечалось значимое усиление аппетита и повышение массы тела.

Монотерапия кломипрамином в сравнении с монотерапией пароксетином и сочетанной терапией пароксетином и перициaziном, уже спустя 2 недели приводила к умеренному усилению аппетита, а через 6 недель терапии у большего процента пациенток 1-й группы по сравнению со 2-й и 3-й группами наблюдалось усиление аппетита и увеличение массы тела. Однако данные различия между группами не достигали уровня статистической значимости.

Монотерапия кломипрамином приводила к увеличению массы тела более чем на 2 кг у большего количества пациенток по сравнению с группой сочетанной терапии, в то время как прибавка массы тела в группе монотерапии пароксетином не превышала 1–2 кг. Данные различия можно объяснить тем, что кломипрамин является мощным ингибитором H-1-гистаминовых рецепторов вследствие чего его применение приводит к выраженному усилению аппетита в отличие от пароксетина, не обладающего значимым аффинитетом к гистаминовым рецепторам [Андрусенко М. П., 2005].

Известно, что антидепрессанты различаются по своему влиянию на массу тела и могут способствовать как ее увеличению, так и уменьшению, зачастую данные эффекты зависят от длительности приема препарата, а наиболее выраженное увеличение массы тела, согласно ряду исследований, наблюдалось при применении миртазапина, amitриптилина и пароксетина [Serretti A., Mandelli L., 2010; Blumenthal S. R. et al., 2014]. Блокирование H1-гистаминовых рецепторов – не единственный механизм увеличения массы тела при применении психотропных препаратов. К настоящему времени известно, что при применении антидепрессантов происходит увеличение уровня грелина – «гормона голода», который отвечает за усиление аппетита и набор массы тела [Himmerich H. et al., 2005; Pinar M. et al., 2008; Zhang Q. et al., 2013]. Другой важный периферический гормон, связанный с регулированием аппетита – это лептин – пептид, синтезируемый в белой жировой ткани. Лептин снижает чувство голода и усиливает энергетический обмен, а его концентрация положительно коррелирует с индексом массы тела и процентом жировых отложений [Mantzoros C. S., 1999; Schwartz M. W. et al., 2000]. Уровень лептина увеличивается

при применении препаратов, способствующих увеличению массы тела, в частности, подобные изменения наблюдались при терапии амитриптилином [Schilling C., 2013].

Увеличение массы тела у обследованных нами пациенток не приводило к увеличению ОТ более 80 см (основному критерию МС) и развитию абдоминального ожирения, что вероятнее всего, связано с глютеофеморальным типом отложения жировой ткани, наиболее характерным для женщин. Несмотря на это, увеличение массы тела наблюдалось в среднем у 20% пациенток при приеме пароксетина и 40% пациенток при приеме кломипрамина всего через 6 недель от начала терапии, что свидетельствует о высоком риске увеличения массы тела и развитии сопутствующих метаболических нарушений при длительном приеме антидепрессантов обеих групп.

Исходя из полученных результатов, прогностически важной является связь между усилением аппетита в первые 2 недели терапии и последующим увеличением массы тела, как в основных группах пациенток, получающих монотерапию антидепрессантами, так и в группе сочетанной терапии. В проведенном исследовании установлена положительная корреляционная связь ($r = 0,99$ при $p = 0,01$) между частотой усиления аппетита в группах в первые 2 недели терапии и последующей частотой встречаемости увеличения массы тела. Наибольший процент пациенток с усилением аппетита через 2 недели терапии и наибольший процент встречаемости увеличения массы тела через 6 недель терапии отмечались в 1-й группе – 36,3% и 40,8% соответственно, в 3-й группе усиление аппетита через 2 недели отмечали 30,0% пациенток, а прибавку массы тела через 6 недель терапии – 35,0% пациенток, наименьший процент усиления аппетита через 2 недели наблюдался во 2-й группе пациенток – 17,4%, как и процент увеличения массы тела через 6 недель – 21,7% (Рисунок. 6).

В одном из подобных исследований у пациентов с депрессивным расстройством, которые принимали антидепрессанты различных групп в течение 6 недель, масса тела оценивалась до начала терапии и через каждую последующую неделю терапии, кроме того, исследовались уровни гормонов и цитокинов, играющих роль

в регуляции аппетита – лептина и фактора некроза опухоли-альфа. В ходе исследования не найдено какой-либо зависимости между изменением лабораторных показателей и массой тела, но выявлена значимая корреляция между увеличением массы тела в течение первой недели антидепрессивной терапии и в целом за весь период наблюдения [Himmerich H. et al., 2004].

Можно сделать вывод, что в клинической практике важным для оценки вероятности увеличения массы тела в процессе терапии антидепрессантами является контроль изменения пищевого поведения пациентов в течение первых двух недель терапии.

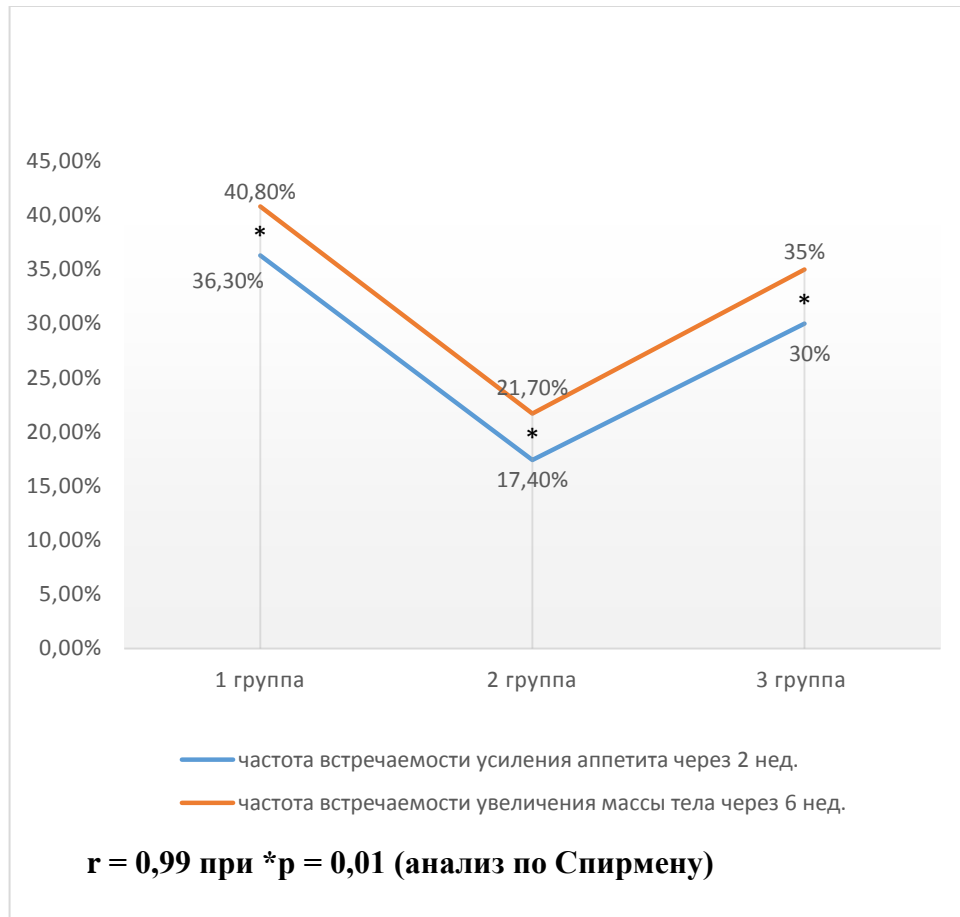


Рисунок 6 – Корреляция между частотой усиления аппетита и частотой увеличения массы тела в группах

По результатам проведенного исследования, уровень глюкозы и показателей липидного спектра крови не претерпевали существенных изменений как у пациентов двух основных групп в течение 6-недельного приема кломипрамина и пароксе-

тина в средних терапевтических дозах, так и в группе сравнения пациенток, принимающих пароксетин и перициазин. Данные показатели в процессе терапии оставались в пределах референсного интервала, а их изменения не были клинически и статистически значимыми. Полученные результаты опровергают выводы многих зарубежных исследований о корреляции между терапией антидепрессантами и развитием гипергликемии и гиперхолестеринемии [Raeder M. B. et al., 2006; Derijks H. J. et al., 2008; Kivimäki M. et al., 2011; Khoza S. et al., 2011, 2012; Salvi V. et al., 2017). Хотя, в ряде работ, как и в нашем исследовании, не подтвердилась связь между длительным приемом антидепрессантов различных групп и повышением уровня глюкозы [Sambamoorthi U. et al. 2013; Bhattacharya R. et al., 2014; Chang K. J. et al., 2015].

Уровень глюкозы у пациенток не превышал нормальные значения, что не позволяет сделать вывод о прямой связи между приемом антидепрессантов и повышенным риском развития сахарного диабета II типа, однако значимое усиление аппетита и прибавка массы тела, вероятно, могут являться одним из факторов развития данного заболевания. Хотя в некоторых исследованиях применение кломипрамина не только не приводило к увеличению уровня глюкозы, но и, напротив, улучшало гликемический профиль пациентов и способствовало снижению секреции инсулина. Данный эффект можно объяснить нормализацией изначально повышенной при депрессивных и тревожных расстройствах активности ГГА-оси, а также альфа-адренолитическим эффектом ТЦА, способствующим снижению уровня глюкозы [Okamura F. et al., 1999; Schilling, C. et al., 2013]. По мнению некоторых исследователей, СИОЗС – единственная группа препаратов с подтвержденным благоприятным воздействием на гликемический профиль пациентов с сахарным диабетом II типа [Deuschle M., 2013], что, однако, кажется нам маловероятным, учитывая прибавку массы тела при применении пароксетина.

Особенности изменения клинических, антропометрических и биохимических метаболических показателей в процессе терапии кломипразином у пациентки с ПР характеризует следующее клиническое наблюдение № 1.

Клиническое наблюдение № 1**Пациентка Л. А., 18 лет.**

Диагноз: умеренно выраженное тревожно-фобическое расстройство, синдром эпизодической пароксизмальной тревоги (F 41.0).

Жалобы на момент поступления: на эпизодическую тревогу, сопровождающуюся учащенным сердцебиением, чувством нехватки воздуха, снижением АД до 80/60 мм рт. ст., головокружением, слабостью в нижних конечностях, страхом потери сознания; постоянную тревогу ожидания очередного панического приступа, сниженное настроение, трудности засыпания.

Анамнез. Наследственность психопатологически отягощена тревожным неврозом матери, которая проходила лечение в психиатрическом стационаре. Родилась в г. Санкт-Петербурге, в полной семье, единственным ребенком. Беременность у матери протекала без патологии. Роды затяжные. Росла и развивалась соответственно возрасту. Отношения с родителями характеризует как теплые, доверительные, особенно всегда была сильно привязана к матери. В дошкольном возрасте перенесла ветряную оспу. Посещала детский сад. В школу пошла в 8 лет, к учебе и коллективу сверстников адаптировалась быстро. По характеру сформировалась общительной, активной, но тревожно-мнительной, впечатлительной, легко ранимой. Училась отлично, посещала различные кружки. В 11 лет по настоянию родителей поступила на учебу в кадетский корпус. К новым условиям обучения адаптировалась с трудом, из-за «строгого режима и высоких учебных нагрузок», а также напряженных отношений с сокурсниками, которые «завидовали её отличной успеваемости». Находясь на учебе, впервые отметила эпизодическую тревогу, сопровождающуюся учащенным сердцебиением, чувством нехватки воздуха, снижением АД до 90/60 мм рт. ст., головокружением. В дальнейшем аналогичные приступы повторялись преимущественно в субъективно значимых стрессовых ситуациях. Наблюдалась неврологом, проводилась терапия фенибутом 500 мг/сут. Постепенно тревожно-фобическая симптоматика купировалась. Однако в 12 лет пациентка перевелась из кадетского корпуса обратно в среднюю школу. В настоящее

время учится в 11 классе. Отношения с одноклассниками характеризует как «дружеские». Успеваемость отличная, «идёт на золотую медаль». В 15 лет вступила в романтические отношения с молодым человеком, с 16 лет проживает с ним отдельно от родителей в съемной квартире. В первой половине текущего года пациентка перенесла череду смертей бабушек и дедушек, длительно переживала «безвозвратные утраты». Вскоре возобновилась эпизодическая тревога, сопровождающаяся учащенным сердцебиением, чувством нехватки воздуха, снижением АД до 80/60 мм рт. ст., головокружением, слабостью в нижних конечностях, страхом потери сознания. Несколько раз во время эпизодов тревоги отмечались синкопальные состояния. Панические приступы повторялись 2-3 раза в неделю, как в стрессовых ситуациях, так и спонтанно, без видимых причин. Сформировалась постоянная тревога ожидания очередного панического приступа, нарушился ночной сон. Пациентка неоднократно обращалась к терапевту, неврологу, однако по данным проведенного обследования соматической и неврологической патологии не выявлено. По настоянию матери обратилась в психиатрический центр ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России с целью обследования и лечения. Госпитализирована с согласия.

Перенесенные заболевания, ранения, контузии, операции: туберкулез, гепатиты, венерические заболевания, ЧМТ, операции – отрицает. В анамнезе ветряная оспа, хронический гастродуоденит, в настоящее время ремиссия.

Гинекологический анамнез: менархе в 11 лет. Менструальный цикл установился не сразу, в течение первого года с интервалом 1–2 месяца. К 12 годам менструальный цикл установился с периодичностью 27 дней, длительность менструации 4–5 дней. Предменструальный синдром в виде легкой раздражительности за 5–7 дней до начала менструального цикла. Менструации умеренно болезненные. Задержек менструального цикла не отмечает. Половую жизнь начала в 15 лет. Беременностей не было. Наблюдается гинекологом ежегодно. На момент поступления – 8-й день менструального цикла, что соответствует фолликулярной фазе.

Эндокринологический анамнез. Наследственность эндокринными заболеваниями не отягощена. Физическое развитие соответствовало возрасту. Формирование вторичных половых признаков началось с 10 лет.

Соматический статус на момент поступления. Физическое развитие удовлетворительное. Правильного телосложения, нормального питания. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, чистые. Оволосение по женскому типу. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена, мягкоэластичной консистенции, безболезненная при пальпации, подвижная. Молочные железы симметричные, при пальпации не уплотнены, безболезненные, выделения из сосков при надавливании отсутствуют. Над легкими: перкуторно – легочный звук; аускультативно – дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов не выслушивается. Границы сердца не расширены. АД = 107/57 мм рт. ст., ЧСС = 65 уд. в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не выступает из-под края рёберной дуги. Селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Стул и мочеиспускание в норме.

Антропометрические показатели: рост – 165 см, масса тела – 54 кг, ИМТ – 20,0 кг/м², ОТ – 64 см, ОБ – 89 см, ОТ/ОБ – 0,72.

Неврологический статус на момент поступления: зрачки округлые, D = S, фотореакции живые, содружественные. Нистагма не отмечается. Лицо симметричное. Оскал симметричный. Язык по средней линии. Мягкое нёбо подвижно. Сухожильные рефлексы высокие, D = S. Патологических рефлексов не выявлено. Пальценосовую пробу выполняет уверенно. В позе Ромберга устойчива. Расстройства чувствительности не выявляются. Менингеальных знаков нет.

Психический статус на момент поступления. Сознание ясное. Ориентирована в месте, времени, собственной личности верно. Память и внимание не нарушены. Психотических расстройств не обнаруживает. Суицидальных мыслей не выявлено. На вопросы отвечает в плане заданного, развернуто, активно рассказывает о своем состоянии. Мышление последовательное, с фиксацией на состоянии собственного здоровья. Стойко сосредоточена на тревоге ожидания очередного панического приступа. Фон настроения снижен. Мимика печальная. Во время беседы

напряжена, плаксива, ипохондрична, высказывает неуверенность в отсутствии соматической патологии, просит провести дополнительное обследование. Тяготится своим состоянием, ищет помощи. Критика к заболеванию снижена.

Клинические анализы крови и мочи: без патологии.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,5 ммоль/л, холестерин – 5,9 ммоль/л, ТГ – 0,6 ммоль/л, ЛПВП – 1,99 ммоль/л, ЛПНП – 3,13 ммоль/л.

Анализ крови на тиреоидные гормоны: ТТГ – 1,6 МЕ, Т4 св. – 17,7 пмоль/л, Т3 св. – 1,3 нмоль/л.

Анализ крови на пролактин: 424,5 мМЕ/л.

Анализ крови на половые гормоны: ФСГ – 9,6 МЕ/л, ЛГ – 10,2 МЕ/л, эстрадиол – 0,6 нмоль/л, тестостерон – 0,7 ммоль/л.

УЗИ щитовидной железы: патологических структурных изменений не выявлено.

УЗИ органов малого таза: патологии не выявлено.

МРТ головного мозга: патологических структурных изменений головного мозга не выявлено.

Консультация гинеколога: патологии не выявлено.

Консультация эндокринолога: патологии не выявлено.

На момент поступления пациентка набрала по шкале HARS 26 баллов, по шкале ShARS 59 баллов, что соответствовало наличию панического расстройства и умеренно выраженной тревоги. По шкале HDRS пациентка набрала 8 баллов, то есть диагностировано коморбидное легкое депрессивное расстройство.

Пациентке назначена следующая терапия – кломипрамин 25 мг/сут с постепенным увеличением дозы в течение 10 дней до 100 мг/сут, феназепам – 2 мг/сут с последующей постепенной его отменой через 14 дней от начала терапии. Через 2 недели от начала терапии отмечалось значительное уменьшение выраженности тревоги, улучшение настроения и ночного сна. Панических приступов не отмечалось, однако сохранялась тревога их ожидания. Вместе с тем, при подробном расспросе пациентки выявлено усиление аппетита и увеличение количества потребляемой пищи, хотя частота ее приема оставалась прежней.

Антропометрические показатели через 2 недели от начала терапии: рост – 165 см, масса тела – 55 кг, ИМТ – 20,3 кг/м², ОТ – 64 см, ОБ – 90 см, ОТ/ОБ – 0,71.

Через 6 недель от начала терапии полностью купировались панические приступы, редуцировалась тревога ожидания очередного приступа, выровнялся фон настроения, нормализовался ночной сон. Пациентка набрала по шкале HARS 2 балла, по шкале ShARS 3 балла.

Антропометрические показатели через 6 недель от начала терапии: рост – 165 см, масса тела – 58 кг, ИМТ – 21,5 кг/м², ОТ – 64 см, ОБ – 93 см, ОТ/ОБ – 0,68.

Биохимический анализ крови через 6 недель от начала терапии: глюкоза – 4,9 ммоль/л, холестерин – 5,4 ммоль/л, ТГ – 0,6 ммоль/л, ЛПВП – 2,22 ммоль/л, ЛПНП – 2,63 ммоль/л.

Пациентка акцентировала внимание врача на заметном увеличении количества потребляемой пищи и частоты ее приема, в особенности в вечернее время; высказывала обеспокоенность прибавкой массы тела на 4 кг за время лечения и возможность ее дальнейшего увеличения при продолжении приема препарата.

Анализ наблюдения: в данном случае дебют заболевания – психогенный, в возрасте 11 лет, когда пациентка в связи с нежеланным для неё переходом на новое место учебы, усилившейся учебной нагрузкой и напряженными отношениями в новом коллективе сверстников, пребывала в ситуации фрустрации, что так же совпало с периодом полового созревания. С этого времени у пациентки развились панические приступы вагоинсулярного типа со снижением АД, сердечно-сосудистыми и респираторными симптомами. Данная тревожно-фобическая симптоматика постепенно редуцировалась, в том числе на фоне приема ноотропного препарата с седативным действием – фенибута, обращения за психиатрической помощью не потребовалось. Однако в 18-летнем возрасте в субъективно значимой ситуации утраты близких родственников возобновились вышеописанные панические приступы, отмечающиеся с частотой 2-3 раза в неделю, постепенно сформировалась тревога ожидания очередного приступа, снизилось настроение, отмечались трудности засыпания. Таким образом, речь идет о паническом расстройстве у личности с отягощенной наследственностью по данному заболеванию и преморбидными чертами

тревожности и сензитивности, которое дебютировало 7 лет назад с последующей длительной ремиссией и настоящим психогенным обострением. На момент госпитализации в психиатрический стационар по результатам первичного психометрического исследования балл по шкале HARS и ShARS соответствовал наличию панического расстройства. Фоновые антропометрические, биохимические показатели и уровень тиреоидных гормонов находились в пределах нормы. Уровни пролактина и половых гормонов также находились в пределах референсного интервала и соответствовали фолликулярной фазе менструального цикла. Исходя из анамнестических сведений, результатов антропометрического исследования, лабораторно-инструментального исследования и осмотра врачами-специалистами, у пациентки исключена гинекологическая и эндокринологическая патология.

В результате терапии кломипрамином в дозе 100 мг/сут к 6-й неделе терапии отмечалась значительная редукция тревожно-фобической симптоматики, что подтверждено снижением балла по шкале HARS на 92,3% (2 балла) и значением менее 20 баллов по шкале ShARS (3 балла). Уровень глюкозы через 6 недель терапии несколько повысился, однако оставался в пределах нормы, уровень показателей липидного спектра оставался в пределах нормы. Однако прием кломипрамина уже через 2 недели от начала терапии способствовал усилению аппетита и увеличению количества потребляемой пищи, масса тела увеличилась на 1 кг, при этом ОТ остался прежним, а ОБ увеличился на 1 см. В результате дальнейшей терапии кломипрамином к 6-й неделе от её начала отмечалось заметное увеличение количества потребляемой пищи и частоты её приема, в особенности в вечернее время; что вместе с прибавкой массы тела вызвало беспокойство пациентки побочными эффектами проводимой терапии. Масса тела через 6 недель терапии увеличилась на 4 кг, ОТ остался прежним, а ОБ увеличился на 4 см, при этом соотношение ОТ/ОБ уменьшилось, что говорит о глютеофеморальном типе отложения жировой ткани.

Таким образом, данный клинический случай подтверждает, что усиление аппетита в первые 2 недели от начала терапии кломипрамином в средней суточной дозе привело к значительной прибавке массы тела уже через 6 недель от начала

приема препарата и могло служить предиктором развития данного побочного эффекта. При этом не наблюдалось значимого увеличения уровня глюкозы и ЛПНП, а также увеличения ОТ и развития абдоминального типа ожирения, что позволяет говорить об отсутствии риска развития МС.

Глава 5. ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ

5.1. Лабораторная и клиническая оценка изменения уровня пролактина и гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси

Оценка уровня пролактина проводилась с учетом его нормы для фолликулярной и лютеиновой фаз менструального цикла, а забор анализа крови до терапии и через 6 недель терапии соответственно приходился на две разных фазы цикла.

Согласно полученным данным, средний фоновый уровень пролактина в 1-й группе составлял $785,5 \pm 312,1$ мМЕ/л, во 2-й группе – $821,4 \pm 469,3$ мМЕ/л и превышал референсный интервал у 59,09% (N = 13) и 47,83% (N = 11) пациенток в каждой группе соответственно. В 3-й группе сравнения уровень пролактина до начала терапии составил $851,1 \pm 366,4$ мМЕ/л и превышал норму у 40% пациентов (N = 8).

Через 6 недель терапии у пациентов 1-й группы средний уровень пролактина повысился – $821,9 \pm 391,3$ мМЕ/л, однако превышал норму у меньшего количества пациентов, чем до начала терапии – у 50% (N = 11). При этом из 11 человек у 36,4% (N = 8) уровень пролактина превышал норму до терапии ($1102,5 \pm 224,7$ мМЕ/л) и еще более повысился в процессе терапии ($1492,2 \pm 325,0$ мМЕ/л), а у 13,6% пациенток (N = 3) с фоновым нормальным значением пролактина развилась ГП к 6-й неделе терапии. У 22,7% пациенток (N = 5) с фоновой ГП уровень пролактина нормализовался через 6 недель.

У пациенток 2-й группы средний уровень пролактина в результате терапии, напротив, незначительно снизился – $808,0 \pm 624,2$ мМЕ/л и выходил за верхнюю границу нормы у 39,13% пациенток (N = 9). Из них у 30,4% (N = 7) отмечалась фоновая ГП ($1127,0 \pm 448,0$ мМЕ/л), которая возросла через 6 недель терапии ($1521,0 \pm 545,8$ мМЕ/л), а у 8,7% (N = 2) уровень пролактина до терапии не выходил за пределы нормы. У 8,7% (N = 2) с фоновой ГП уровень пролактина снизился до нормы в процессе терапии.

В 3-й группе средний уровень пролактина ($1571,5 \pm 834,1$ мМЕ/л) статистически значимо повысился ($p = 0,005$, критерий Вилкоксона), а число пациенток с ГП возросло до 75% (N = 15). Однако из 15 пациенток лишь у 30% (N = 6) повышенный

уровень пролактина отмечался и до терапии ($1042,0 \pm 283,5$ мМЕ/л), а к 6-й неделе терапии его значения возросли ($2054,5 \pm 731,0$ мМЕ/л), у остальных 45% (N = 9) фоновый уровень пролактина не превышал норму. У 10% пациенток (N = 2) из 3-й группы изначально высокий уровень пролактина снизился до нормы. Динамика уровня пролактина в исследуемых группах отражена на Рисунке 7.

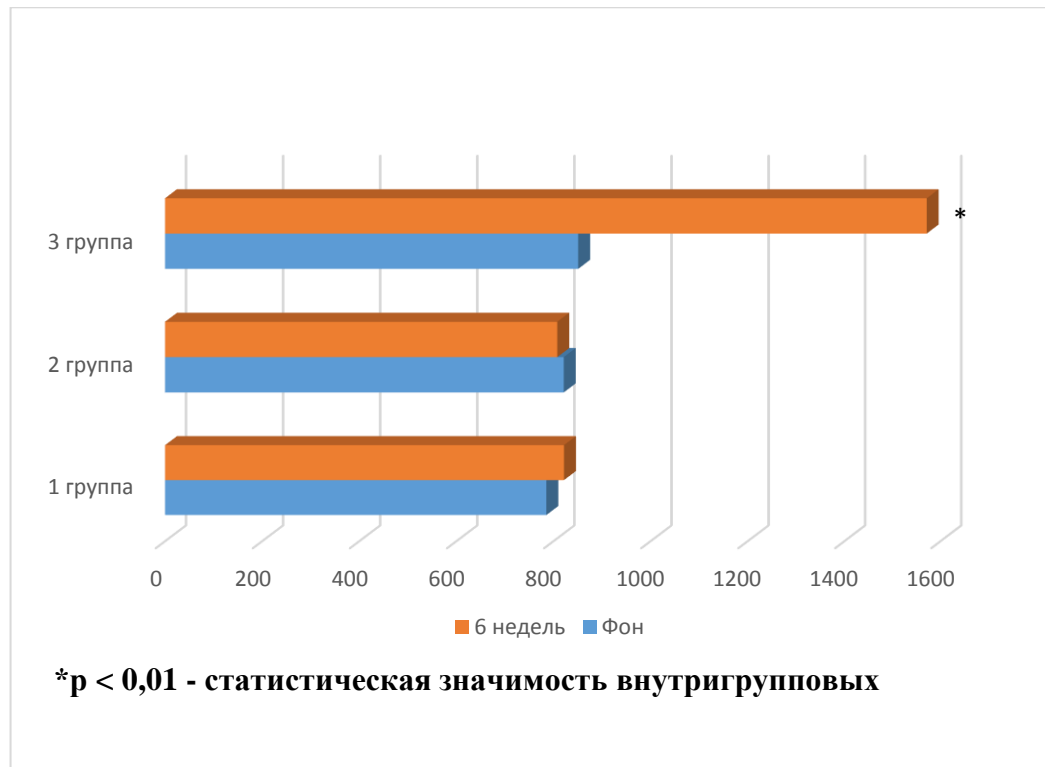


Рисунок 7 – Изменение уровня пролактина (мМЕ/л) в исследуемых группах

Оценка клинических признаков ГП проводилась до терапии, через 2 недели и через 6 недель терапии и включала в себя регистрацию следующих симптомов: развитие галактореи, задержки менструации и олигоменореи.

До начала терапии пациентки двух основных групп и группы сравнения не отмечали клинических симптомов ГП, несмотря на лабораторно диагностированный повышенный уровень пролактина.

Через 2 недели терапии проявления галактореи в виде капельных выделений из сосков при надавливании на молочные железы отмечались у 4,35% пациенток из 2-й группы, у 45% пациенток из 3-й группы и не наблюдались у пациенток 1-й группы.

Как видно на Рисунке 8, спустя 6 недель терапии процент развития галактореи в 1-й и 2-й группах остался прежним (0% и 4,35% соответственно), однако в 3-й группе проявления галактореи отмечались у значительно большего ($p = 0,0004$, критерий Фридмана) количества пациентов – у 65%.

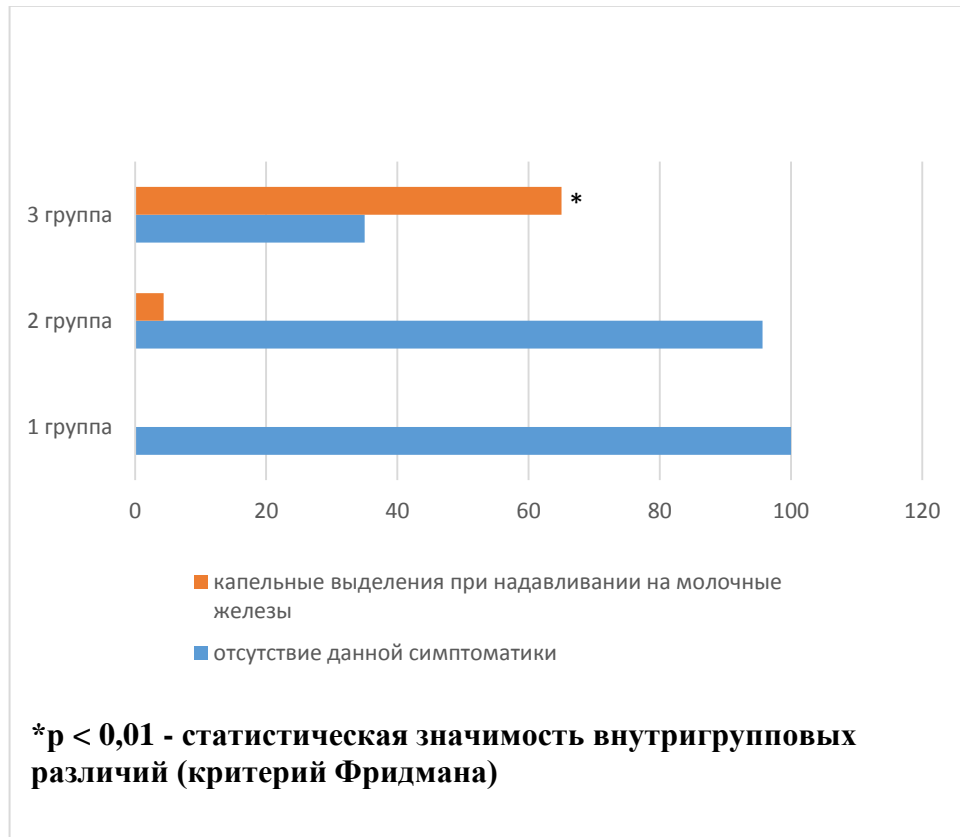


Рисунок 8 – Проявления галактореи в группах через 6 недель терапии

При оценке через 2 недели терапии задержка менструации отсутствовала у пациенток 1-й и 2-й групп и отмечалась у 15,0% пациенток 3-й группы. По прошествии 6 недель задержку менструации до 1 месяца отмечали 9,0% пациенток 1-й группы, 8,6% пациенток 2-й группы и 20% пациенток из 3-й группы. Отсутствие менструации от 1 до 2 месяцев не наблюдалось у пациенток 1-й и 2-й групп, а в 3-й группе отмечалось у 5,0% пациенток (Рисунок 9). Данные изменения не достигли уровня статистической значимости.

Через 2 недели терапии олигменорею – сокращение длительности менструации до 2-3 дней отметили 21,7% пациенток 2-й группы и 10,0% пациенток 3-й группы. К 6-й неделе терапии количество пациенток, отмечавших олигменорею, увеличилось (выявлена статистическая тенденция значимости внутригрупповых

различий по критерию Фридмана) и стало практически равным во 2-й – 26,1% ($p = 0,03878$) и в 3-й – 25,0% ($p = 0,02237$) группах. У пациенток 1-й группы данная симптоматика отсутствовала (Рисунок 10).



Рисунок 9 – Задержка менструации через 6 недель терапии

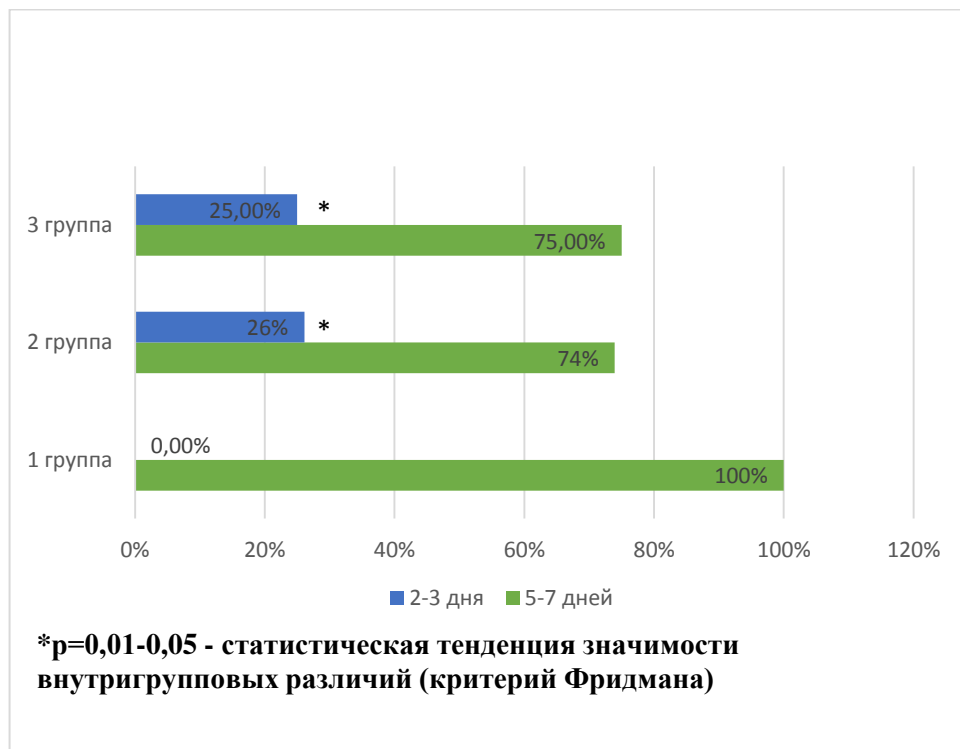


Рисунок 10 – Длительность менструации у пациенток через 6 недель терапии

Клинические проявления ГП отмечались в 1-й группе у 36,4% и во 2-й группе у 30,4% пациенток, фоновый уровень пролактина которых превышал норму до терапии и затем еще более повысился в процессе терапии. У пациенток 3-й группы симптомы ГП развились как среди 30% пациенток с фоновым повышенным уровнем пролактина, так и у пациенток с изначально нормальными значениями пролактина.

Согласно полученным результатам, у 49,2% (N = 32) обследованных пациенток до начала ПФТ выявлено повышение фонового уровня пролактина выше референсных значений. Максимальные зарегистрированные значения пролактина в группах до терапии: 1-я группа – 1534 мМЕ/л, 2-я группа – 2076 мМЕ/л, 3-я группа – 1625 мМЕ/л; через 6 недель терапии: 1-я группа – 1971,0 мМЕ/л, 2-я группа – 2540,0 мМЕ/л, 3-я группа – 2930 мМЕ/л.

Стоит отметить, что ни одна из пациенток до терапии не отмечала клинических проявлений диагностированной ГП. Процент пациенток с повышенным уровнем пролактина снизился в двух основных группах в результате 6-недельной терапии кломипрамином и пароксетином, однако у большинства пациенток с фоновой ГП, как видно на Рисунке 11, уровень пролактина значимо повысился в 1-й ($p = 0,005$), 2-й ($p = 0,005$) и 3-й ($p = 0,001$) группах пациенток (критерий Вилкоксона) и развились клинические проявления ГП.

Известно, что различные нейротрансмиттерные системы головного мозга регулируют секрецию пролактина – дофаминергическая, адренергическая и холинергическая оказывают ингибирующее влияние, а серотонинергическая – активирующее влияние. Однако в гипоталамусе и гипофизе ключевую роль в снижении секреции пролактина играет дофамин, а его ингибирующее действие осуществляется путем воздействия на D_2 -рецепторы, что приводит к угнетению синтеза аденилатциклазы и уменьшению внутриклеточного цАМФ, и, как следствие – уменьшению секреции пролактина [Лычкова А. Э., Пузиков А. М., 2014]. Полученные нами результаты также позволяют предположить, что избыточная секреция пролактина у пациентов с ПР связана с пониженной активностью дофаминергической системы, а повышение уровня пролактина при данном заболевании является стресс-индуцированной реакцией.

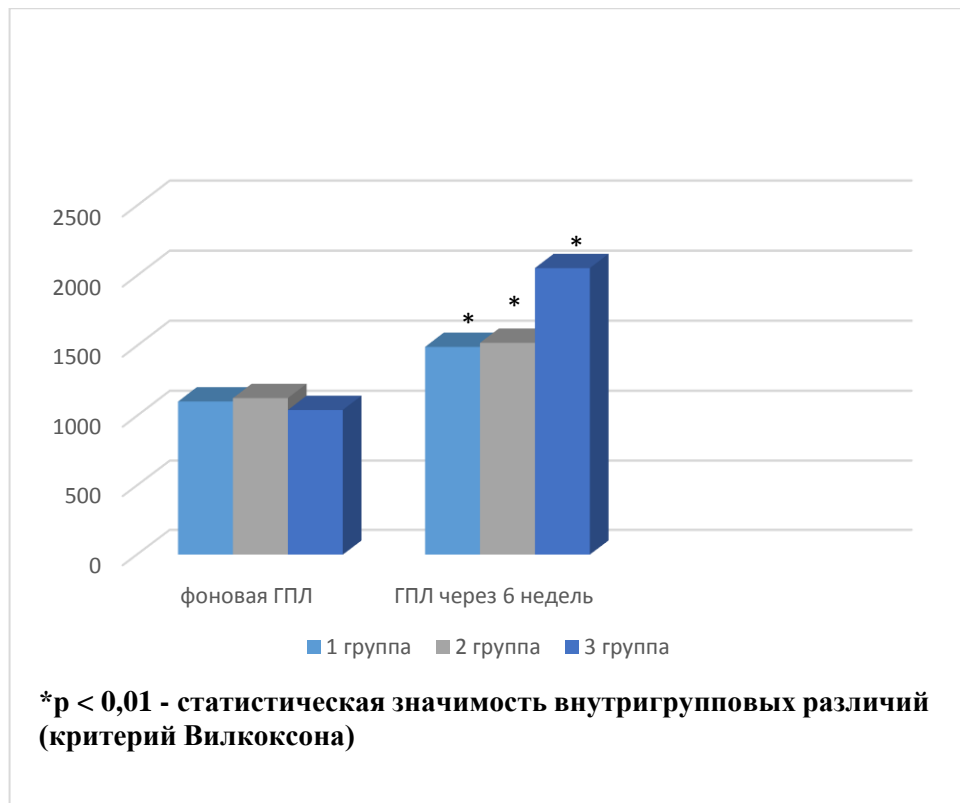


Рисунок 11 – Изменение уровня пролактина (мМЕ/л) у пациенток с фоновой ГП

Дофаминергическая система играет важную роль в адаптации к стрессу, ее торможение происходит в тех случаях, когда средовые воздействия «неблагоприятнее ожидаемых», что в результате может приводить к тревожно-депрессивным и паническим расстройствам [Колотилова О. И. и соавт., 2014]. Это объясняет тот факт, что используемые нами для терапии ПР препараты – кломипрамин и пароксетин за счет своего ингибирующего влияния на обратный захват серотонина и дофамина [Мосолов С. Н., 1995; Дробижев М. Ю., Мухин А. А., 2004] в ряде случаев способствовали восстановлению баланса дофаминовой и серотониновой нейротрансмиттерных систем. При этом стимуляция ингибирующего влияния дофамина и активирующего влияния серотонина на секрецию пролактина у пациенток с фоновой ГП приводила к еще большему его увеличению за счет серотонинергического действия антидепрессантов.

Оценка динамики уровня ФСГ и ЛГ до терапии и через 6 недель терапии имела определенные сложности в связи с широкой вариабельностью референсного интервала данных гормонов в зависимости от фазы менструального цикла и невозможностью сопоставимости их значений с учетом разных фаз. В то время как норма

уровня эстрадиола менее зависима, а тестостерона – не зависима от фаз менструального цикла.

Средние уровни данных гормонов в группах до начала терапии имели следующие значения: в 1 группе – эстрадиол – 0,3 [0,1; 0,6] нмоль/л, ФСГ 5,4 [3,6; 9,9] МЕ/л, ЛГ 9,2 [5,2; 12,1] МЕ/л, тестостерон 3,9 [1,2; 7,5] нмоль/л; во 2 группе – эстрадиол – 0,29 [0,1; 0,5] нмоль/л, ФСГ 5,9 [2,3; 7,3] МЕ/л, ЛГ 8,0 [5,0; 22,2] МЕ/л, тестостерон 3,6 [2,0; 16,7] нмоль/л; в 3 группе – эстрадиол – 0,3 [0,1; 0,7] нмоль/л, ФСГ 6,0 [4,7; 11,8] МЕ/л, ЛГ 10,9 [5,9; 14,2] МЕ/л, тестостерон 3,0 [1,3; 4,0] нмоль/л.

Уровни гормонов спустя 6 недель терапии не претерпевали значимых статистических изменений: в 1 группе – эстрадиол – 0,2 [0,1; 0,5] нмоль/л, ФСГ 6,2 [3,4; 10,3] МЕ/л, ЛГ 8,7 [7,2; 13,5] МЕ/л, тестостерон 3,8 [1,2; 6,6] нмоль/л; во 2 группе – эстрадиол – 0,28 [0,1; 0,5] нмоль/л, ФСГ 4,5 [3,2; 7,5] МЕ/л, ЛГ 7,2 [5,5; 10,8] МЕ/л, тестостерон 3,1 [1,6; 21,4] нмоль/л; в 3 группе – эстрадиол – 0,2 [0,1; 0,5] нмоль/л, ФСГ 8,1 [4,5; 11,2] МЕ/л, ЛГ 6,4 [4,2; 11,0] МЕ/л, тестостерон 2,1 [0,9; 3,6] нмоль/л.

Несмотря на отсутствие значимых изменений, установлено, что фоновый уровень эстрадиола превышал норму у 9,0% пациенток 1-й группы, 4,35% пациенток 2-й группы и 10,0% пациенток 3-й группы.

Через 6 недель терапии увеличилось количество пациенток с уровнем эстрадиола, превышающим норму, до 8,7% во 2-й группе и до 15,0% в 3-й группе, и напротив, снизилось до 4,5 % в 1-й группе.

Уровень тестостерона до терапии превышал норму у 18,2% пациенток 1-й группы, 13,0 % пациенток 2-й группы и 15,0% пациенток 3-й группы.

Через 6 недель терапии уровень тестостерона снизился во всех трех группах и превышал норму у меньшего количества пациенток: 9,0% в 1-й группе, 8,7% во 2-й группе и 10,0% в 3-й группе. Выявленные изменения не были статистически значимыми (Рисунок 12).

Снижение либидо до начала терапии отмечали 13,64% пациенток 1-й группы, 26,09% пациенток 2-й группы и 10,0% пациенток 3-й группы. Через 2 недели терапии количество пациенток, отмечающих снижение либидо при целенаправленном расспросе врачом, либо самостоятельно акцентирующих внимание на данном

симптоме, увеличилось во всех трех группах – 31,82% в 1-й группе, 30,44% – во 2-й группе, 15% – в 3-й группе.

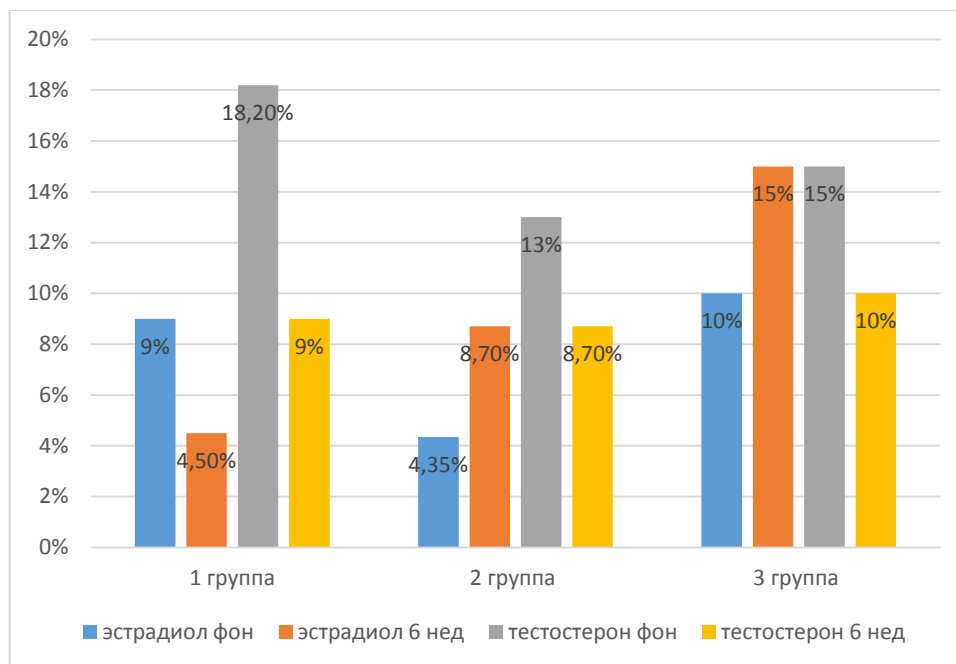


Рисунок 12 – Частота встречаемости повышенного уровня эстрадиола и тестостерона до терапии и через 6 недель терапии

К 6-й неделе терапии количество таких пациенток возросло до 36,37% в 1-й группе, до 25,0% в 3-й группе и осталось неизменным во 2-й группе. Отметим, что лишь во 2-й группе у небольшого процента пациенток – 4,35% данный симптом был выражен и вызывал значительное беспокойство. Снижение полового влечения в группах положительно коррелирует со снижением уровня тестостерона через 6 недель терапии в трех группах. Помимо этого, как показано на Рисунке 12, во всех группах снизился процент пациенток с уровнем тестостерона, превышающим верхнюю границу нормы для женщин, в то время как количество пациенток с повышенным уровнем эстрадиола, напротив, к 6-й неделе терапии возросло во 2-й и 3-й группах. Однако данные изменения также не были статистически значимыми.

Известно, что эстрадиол блокирует негативное воздействие стресса на мозг и тем самым повышает стрессоустойчивость организма. В одном из исследований, проведенных среди здоровых женщин, установлено, что чем выше уровень эстрадиола в крови в пределах нормы, тем выше уровень стрессоустойчивости [Еременко В. В., 2015]. Помимо этого, в экспериментальных работах, проведенных на

грызунах, выявлена положительная корреляционная связь между введением тестостерона и его метаболитов и уменьшением уровня тревоги. Тестостерон ароматизируется в эстрадиол в головном мозге с помощью фермента ароматазы, а введение его низких доз пациентам с тревогой способствовало уменьшению её выраженности [Cover K. K. et al., 2014].

Согласно полученным результатам, во всех группах пациенток отмечались более высокие фоновые средние уровни эстрадиола и тестостерона, хотя и в пределах референсного интервала, по сравнению с их значениями через 6 недель терапии. Учитывая имеющиеся литературные данные, можно предположить, что более высокий уровень данных гормонов у пациенток с ПР связан с повышенным уровнем тревоги и их защитной ролью, а уменьшение выраженности тревоги в процессе ПФТ способствовало снижению уровня как эстрадиола, так и тестостерона.

5.2. Лабораторная и клиническая оценка изменения уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси

Клинически симптомы гиподисфункции либо гипердисфункции щитовидной железы зачастую сходны с проявлениями психических расстройств. Однако при субклиническом легком течении гипотиреоза и тиреотоксикоза клиническая картина может быть «стертой», а патологическое изменение функции щитовидной железы диагностируется преимущественно на основе лабораторных данных. Для гиподисфункции железы характерно снижение уровня ТТГ при нормальных уровнях Т4 св. и Т3 св., а для гипердисфункции – увеличение уровня ТТГ при нормальном уровне Т4 св. [Окороков А. Н., 2008].

Фоновый уровень гормонов ГГТ-оси в 1-й группе: ТТГ – $1,5 \pm 0,8$ МЕ, Т4 св. – $15,3 \pm 3,1$ пмоль/л, Т3 св. – $1,6 \pm 0,4$ нмоль/л. Во 2-й группе: ТТГ – $1,7 \pm 0,9$ МЕ, Т4 св. – $15,1 \pm 2,9$ пмоль/л, Т3 св. – $1,6 \pm 0,4$ нмоль/л. В 3-й группе: ТТГ – $1,9 \pm 1,0$ МЕ, Т4 св. – $14,7 \pm 2,6$ пмоль/л, Т3 св. – $1,6 \pm 0,3$ нмоль/л. Фоновый уровень ТТГ не выходил за пределы референсных значений у пациенток 1-й группы, превышал норму у 4,35% пациенток 2-й группы и 10,0% пациенток 3-й группы. Уровень Т4 св. не выходил за пределы референсных значений во всех трех группах пациентов. Уровень

Т3 св. был ниже нормы у 4,55% пациенток 1-й группы, во 2-й и 3-й группах его значения не выходили за интервал нормы.

Через 6 недель от начала терапии средний уровень гормонов незначительно изменился во всех трех группах в пределах референсного интервала. Отмечалось снижение ТТГ в 1-й и 3-й группах и его увеличение во 2-й группе. Уровень Т4 св. снизился в 1-й группе и повысился во 2-й и 3-й группах. Уровень Т3 св. снизился во всех трех группах. В 1-й группе: ТТГ – $1,6 \pm 0,7$ МЕ, Т4 св. – $15,4 \pm 3,6$ пмоль/л, Т3 св. – $1,3 \pm 0,3$ нмоль/л. Во 2-й группе: ТТГ – $1,5 \pm 0,8$ МЕ, Т4 св. – $15,9 \pm 3,2$ пмоль/л, Т3 св. – $1,4 \pm 0,3$ нмоль/л. В 3-й группе: ТТГ – $1,5 \pm 0,6$ МЕ, Т4 св. – $14,2 \pm 3,3$ пмоль/л, Т3 св. – $1,5 \pm 0,3$ нмоль/л.

Уровень ТТГ через 6 недель терапии не превышал референсные значения во всех группах. Значения Т4 св. выходили за нижнюю границу нормы у 15,0% пациенток 3-й группы. Уровень Т3 св. был ниже нормы у 4,55% пациенток 1-й группы, у 4,35% пациенток 2-й группы и оставался в пределах нормы у пациенток 3-й группы. Статистически значимых внутригрупповых различий изменений уровня тиреоидных гормонов не выявлено.

Клиническая оценка функции щитовидной железы включала в себя регистрацию ряда субъективных и объективных симптомов.

До начала терапии многие из данных симптомов отмечались большим количеством пациенток: физическая слабость беспокоила 72,7% пациенток в 1-й группе, 73,9% пациенток во 2-й группе и 85,0% пациенток в 3-й группе; умственная утомляемость – 81,8% в 1-й группе, 56,5% во 2-й группе, 65,0% в 3-й группе; снижение работоспособности – 72,7% в 1-й группе, 52,2% во 2-й группе, 75,0% в 3-й группе; раздражительность – 81,8% в 1-й группе, 95,6% во 2-й группе, 65,0% в 3-й группе, плаксивость – 77,2% в 1-й группе, 56,5% во 2-й группе, 70,0% в 3-й группе; лабильность настроения – 86,3% в 1-й группе, 91,3% во 2-й группе, 75,0% в 3-й группе; склонность к тахикардии и экстрасистолиям – 95,5% в 1-й группе, 82,6% во 2-й группе, 75,0% в 3-й группе; тремор конечностей – 27,2% в 1-й группе, 56,5% во 2-й группе, 65,0% в 3-й группе; повышенная потливость – 54,5% в 1-й группе, 52,2% во 2-й группе, 55,0% в 3-й группе.

Через 6 недель терапии процент пациенток, у которых сохранялись данные жалобы снизился во всех трех группах пациенток: физическая слабость – 13,6% в 1-й группе, 8,7% во 2-й группе, 15,0% в 3-й группе; умственная утомляемость – 4,5% в 1-й группе, 8,7% во 2-й группе, 10,0% в 3-й группе; снижение работоспособности – 4,5% в 1-й группе, 4,3% во 2-й группе, 15,0% в 3-й группе; раздражительность – у 5,0% в 3-й группе и не отмечалась в 1-й и 2-й группах; плаксивость – 4,5% в 1-й группе, не отмечалась во 2-й и 3-й группах; лабильность настроения – 4,5% в 1-й группе, 0% во 2-й группе, 5,0% в 3-й группе; склонность к тахикардии и экстрасистолиям – 10,0% в 3-й группе, не отмечалась в 1-й и 2-й группах; тремор конечностей – 5,0% в 3-й группе, не отмечался в 1-й и 2-й группах; повышенная потливость – 4,5% в 1-й группе, не отмечалась во 2-й и 3-й группах.

Важно еще раз отметить, что уровень ТТГ выходил за пределы нормальных значений и превышал норму лишь у 4,35% пациенток 2-й группы и 10,0% пациенток 3-й группы, а вышеперечисленная симптоматика в значительной мере либо полностью редуцировалась к 6-й неделе терапии. Исходя из этого, следует расценивать подобные симптомы скорее как вегетативные и аффективные проявления панических приступов, которые по мнению ряда авторов [Баранов П. А., 2000; Вейн А. М., 2004; Воробьева О. В., 2006] могут быть крайне выражены, преобладать в структуре ПА и позволять выделить несколько разновидностей приступов:

- «вегетативные» – с преимущественно вегетативными симптомами;
- «фобические» – фобический компонент преобладает над вегетативными симптомами;
- «аффективные» – значительно выражены депрессивные, либо дисфорические расстройства;
- «конверсионные» – с преобладанием диссоциативной симптоматики;
- «гипервентиляционные» – на первый план выходят проявления гипервентиляционного синдрома;
- «сенестопатические» – с преобладанием сенестопатических ощущений;
- «деперсонализационно – дереализационные».

Объективные симптомы, такие как состояние кожных покровов и волос, изменение температуры тела, наличие отеков беспокоили существенно меньшее количество пациенток, констатировались ими в беседе, в основном, при подробном расспросе врачом и также в значительной мере редуцировались в результате терапии. Динамика данных симптомов в группах следующая:

– снижение температуры тела до терапии: 1-я группа – 4,35%, 2-я группа – 0%, 3-я группа – 5,0%, через 6 недель терапии: 1-я группа – 0%, 2-я группа – 4,35%, 3-я группа – 0%;

– периодический или постоянный субфебрилитет до терапии: 1-я группа – 18,2%, 2-я группа – 26,1%, 3-я группа – 15,0%, через 6 недель терапии: 1-я группа – 0%, 2-я группа – 8,7%, 3-я группа – 10,0%;

– повышенная сухость кожи до терапии и через 6 недель терапии отмечалась одинаковым количеством пациенток: 1-я группа – 9,0%, 2-я группа – 13,0%, 3-я группа – 20,0%;

– гиперкератоз кожи коленных и локтевых суставов отмечали пациентки только в 3 группе: до терапии – 10,0%, через 6 недель терапии – 5,0%;

– шелушение и трещины кожи до терапии: 1-я группа – 4,3%, 2-я группа – 0%, 3-я группа – 15,0%, через 6 недель терапии данный симптом не отмечался;

– медленный рост волос до терапии: 1-я группа – 4,5%, 2-я группа – 17,3%, 3-я группа – 30,0%, через 6 недель терапии: 1-я группа – 4,5%, 2-я группа – 8,7%, 3-я группа – 15,0%;

– ломкость волос до терапии: 1-я группа – 13,6%, 2-я группа – 26%, 3-я группа – 30,0%, через 6 недель терапии: 1-я группа – 4,5%, 2-я группа – 4,3%, 3-я группа – 15,0%;

– выпадение волос до терапии: 1-я группа – 22,7%, 2-я группа – 39,1%, 3-я группа – 40,0%, через 6 недель терапии: 1-я группа – 9,0%, 2-я группа – 13,0%, 3-я группа – 25,0%;

– бледность кожи с жёлтым оттенком пациентками и во время осмотра не отмечалась;

– одутловатость лица до терапии: 1-я группа – 13,6%, 2-я группа – 8,7%, 3-я группа – 10,0%, через 6 недель терапии: в 1-й и 2-й группах не отмечалась, в 3-й группе – 5,0%;

– периорбитальный отек до терапии: 1-я группа – 18,2%, 2-я группа – 21,7%, 3-я группа – 20,0%, через 6 недель терапии: в 1-й и 2-й группах не отмечался, в 3-й группе – 10,0%;

– отеки конечностей до терапии: 1-я группа – 22,7%, 2-я группа – 8,7%, 3-я группа – 20,0%, через 6 недель терапии не отмечались.

Наиболее патогномоничные симптомы дисфункции щитовидной железы, такие как изменение тембра голоса, визуальное изменение размеров щитовидной железы и экзофтальм субъективно и объективно не отмечались. Затруднения в проглатывании пищи беспокоили 13,0% пациенток 1-й группы и 35,0% пациенток 3-й группы, однако данная симптоматика не имела связи с органическими нарушениями и расценивалась в рамках ПР как «невротический ком в горле». Через 6 недель терапии данный симптом купировался у пациенток обеих групп.

Как видно из вышеизложенного, выявленные изменения уровня тиреоидных гормонов в группах не были статистически значимыми, а диагностированные симптомы, сходные с проявлениями дисфункции щитовидной железы, рассматривались в клинической картине изучаемой психопатологии и частично, либо полностью редуцировались в процессе ПФТ.

5.3. Выявление факторов развития гормональных нарушений при применении кломипрамина, пароксетина и сочетанной терапии пароксетином и перициaziном

По результатам исследования значимое увеличение уровня пролактина через 6 недель терапии было характерно только для пациенток группы сравнения ($p = 0,005$, критерий Вилкоксона), а значимых различий по уровню пролактина в крови между группами пациентов, получающих кломипрамин и пароксетин через 6 недель терапии не выявлено. Установлена статистическая значимость межгрупповых различий (критерий Манна – Уитни) в изменении уровня пролактина спустя 6 недель терапии между группами пациентов, которым проводилась монотерапия

кломипрамином и пароксетином ($p = 0,006$ и $p = 0,005$ соответственно) и группой сравнения, пациенты которой получали сочетанную терапию.

Интересно, что в 1-й и 2-й группах пациенток уровень пролактина повысился через 6 недель терапии в основном у пациенток с фоновой ГП. В 1-й группе через 6 недель терапии повышенный уровень пролактина отмечался у 50% ($N = 11$), из которых у 72,7% ($N = 8$) ГП наблюдалась и до терапии. У пациенток 2-й группы к 6 неделе терапии пролактин выходил за верхнюю границу нормы у 39,13% пациентов ($N=9$), из них у 77,7% ($N = 7$) фоновый уровень пролактина превышал норму. В 3-й группе сравнения процент пациенток с повышенным значением уровня пролактина в процессе терапии увеличился до 75% ($N = 15$), однако из них лишь у 40% ($N = 6$) имела место фоновая ГП. Установлена положительная корреляционная связь между частотой фоновой ГП и частотой ГП через 6 недель терапии в группах пациенток, получающих антидепрессанты ($r = 1,0$ при $p = 0,01$) (Рисунок 13).

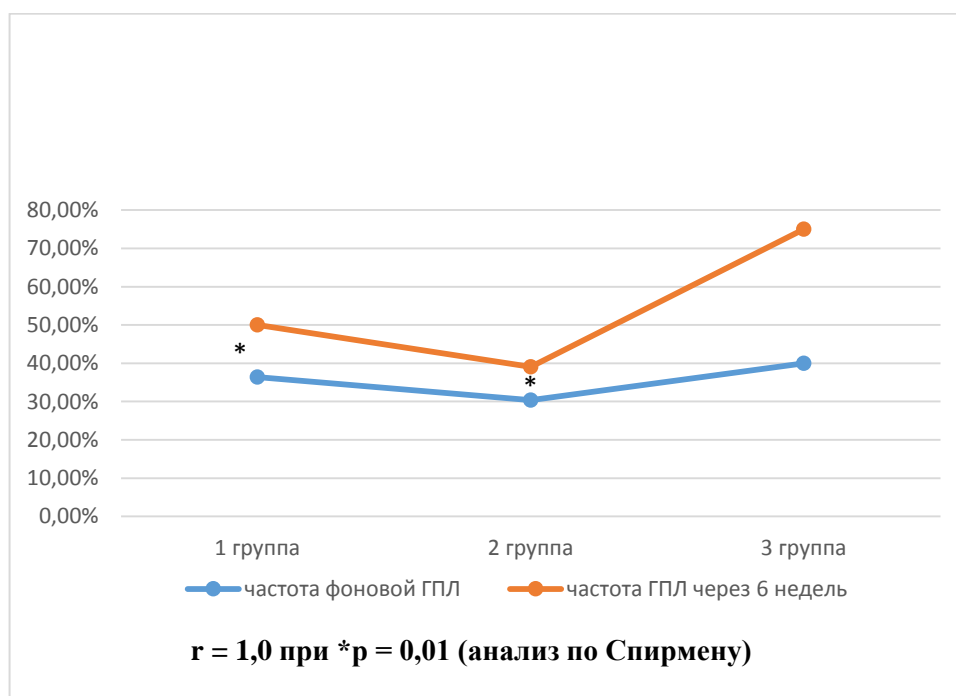


Рисунок 13 – Корреляция между частотой фоновой ГП и частотой ГП через 6 недель

Исходя из полученных нами данных, можно сделать вывод, что фоновая ГП у пациенток с ПР является предиктором дальнейшего увеличения уровня пролактина в процессе терапии серотонинергическими антидепрессантами. Установлено,

что рецепторы серотонина подтипов 5-НТ1А, 5-НТ2, 5-НТ2А, 5-НТ2С и 5-НТ3 участвуют в базальной и вызванной стрессом секреции пролактина, при этом системное введение серотонина, его агонистов или серотонинергических препаратов приводит к дозозависимому увеличению уровня пролактина, а избыток серотонина может приводить к гиперпролактинемии [Jorgensen H.S., 2007; Лычкова А.Э., Пузиков А.М., 2014].

В группе сравнения пролактин повысился не только у пациенток с изначально повышенным его уровнем, но и у пациенток с нормальными значениями гормона до терапии, а значимой корреляции между фоновой ГП и последующим увеличением уровня пролактина не выявлено. Значимое повышение уровня пролактина в данной группе по сравнению с двумя основными группами можно связать с действием перициазина, который, как и другие традиционные антипсихотики, наиболее часто вызывает развитие ГП [Горобец Л. Н., 2007].

Представляется важным, что клинические проявления ГП наблюдались как в основных группах, так и в группе сравнения. Однако для пациенток 1-й и 2-й групп проявления ГП были характерны в большей степени для больных с фоновым повышенным уровнем пролактина, уровень которого еще более повысился в результате проводимой терапии. В 1-й группе из 36,4% таких пациенток у 9,0% отмечалась задержка менструации, а других проявлений ГП не наблюдалось. Во 2-й группе из 30,4% таких пациенток у 4,35% наблюдалась галакторея, у 8,6% – задержка менструации, у 26,1% – олигоменорея. В 3-й группе наибольший процент пациенток с ГП отмечали галакторею – 65%, 26,2% – задержку менструации, 26,3% – олигоменорею.

Исходя из результатов, полученных для кломипрамина и пароксетина, применение данных препаратов по сравнению с сочетанной терапией пароксетином и перициaziном реже приводило к развитию лекарственной ГП, и в основном – у пациентов с фоновой ГП. Клинические проявления ГП, развившейся при терапии ПР кломипрамином и пароксетином отмечались у меньшего количества пациенток по сравнению с группой сочетанной терапии, что, по всей вероятности, связано с более высоким уровнем пролактина через 6 недель терапии в данной группе.

Особенности изменения уровня пролактина в процессе терапии пароксетином у пациентки с ПР характеризует следующее клиническое наблюдение № 2.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка В.В., 21 год.

Диагноз: умеренно выраженное тревожно-фобическое расстройство, синдром эпизодической пароксизмальной тревоги (F 41.0).

Жалобы на момент поступления: на эпизодическую тревогу, сопровождающуюся чувством «сдавления» в области грудной клетки, учащенным сердцебиением, чувством нехватки воздуха, волной «жара» в теле, потливостью, головокружением, страхом смерти; постоянную тревогу ожидания очередного панического приступа, частые пробуждения во время ночного сна.

Анамнез. Наследственность психопатологически не отягощена. Родилась в г. Ейске Краснодарской области, в полной семье, единственным ребенком. Беременность и роды у матери протекали без патологии. Росла и развивалась соответственно возрасту. Отношения с родителями всегда носили доверительный характер. Посещала детский сад. В дошкольном возрасте перенесла эпидемический паротит. В школу пошла в 7 лет, к учебе и коллективу сверстников адаптировалась быстро. По характеру сформировалась общительной, активной, настойчивой в достижении целей, но тревожно-мнительной, гиперответственной, склонной к саморефлексии. Училась успешно, занималась танцами. Окончила 9 классов школы и колледж по специальности «бухгалтер». В настоящее время – студентка 2-го курса экономического факультета ВУЗа. В ноябре 2015 года призвалась на службу в Вооруженные Силы РФ по контракту, воинская специальность – оператор узла связи.

Считает себя заболевшей с 2012 года, когда во время учебы в колледже в период интенсивных учебных нагрузок и недосыпания, усилившихся переживаний по поводу «необходимости учиться на отлично», просыпалась в ночное время из-за тревоги, «ощутимого сердцебиения», «пульсации в теле». С целью купирования приступов тревоги самостоятельно принимала пустырник – с положительным эффектом. Впоследствии данные тревожные эпизоды повторялись ситуационно, не

чаще 2 раз в неделю, за психиатрической помощью не обращалась. В конце марта 2016 года «испытала сильное психофизическое напряжение» в связи с необходимостью подготовки к экзаменам в институте и одновременной интенсивной служебной нагрузке. В начале апреля 2016 года, во время пребывания на службе, у пациентки впервые развился приступ тревоги, сопровождавшийся чувством «сдавления» в области грудной клетки, учащенным сердцебиением, чувством нехватки воздуха, волной «жара» в теле, потливостью, головокружением, страхом смерти. Вышеописанные панические приступы повторялись не менее 3 раз в неделю. Постепенно сформировалась постоянная тревога ожидания очередного панического приступа, часто пробуждалась в ночное время из-за чувства тревоги. По направлению командира части в июне 2016 года госпитализирована в неврологическое отделение ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России с целью обследования и лечения. По результатам проведенных исследований (МРТ головного мозга, электроэнцефалография) патологии не выявлено. Проконсультирована психиатром, для дальнейшего лечения переведена в психиатрический центр. Госпитализирована с согласия.

Перенесенные заболевания, ранения, контузии, операции. Туберкулез, гепатиты, венерические заболевания, ЧМТ, операции – отрицает. В анамнезе эпидемический паротит.

Гинекологический анамнез: менархе в 12,5 лет. Менструальный цикл установился не сразу, в течение полугода с интервалом 1–1,5 месяца. К 13 годам менструальный цикл установился с периодичностью 28 дней, длительность менструации 6–7 дней. Предменструальный синдром в виде легкой алгии внизу живота. Менструации умеренно болезненные. Задержек менструального цикла не отмечает. Половую жизнь начала в 19 лет. Беременностей не было. Наблюдается гинекологом раз в полгода. На момент поступления – 6-й день менструального цикла, что соответствует фолликулярной фазе.

Эндокринологический анамнез. Наследственность эндокринными заболеваниями не отягощена. Физическое развитие соответствовало возрасту. Формирование вторичных половых признаков началось с 11 лет.

Соматический статус на момент поступления. Физическое развитие удовлетворительное. Правильного телосложения, нормального питания. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, чистые. Оволосение по женскому типу. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена, мягкоэластичной консистенции, безболезненная при пальпации, подвижная. Молочные железы симметричные, при пальпации не уплотнены, безболезненные, выделения из сосков при надавливании отсутствуют. Над легкими: перкуторно – легочный звук; аускультативно – дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов не выслушивается. Границы сердца не расширены. АД = 100/60 мм рт. ст., ЧСС = 76 уд. в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не выступает из-под края рёберной дуги. Селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Стул и мочеиспускание в норме.

Антропометрические показатели: рост – 171 см, масса тела – 57 кг, ИМТ – 19,6 кг/м², ОТ – 63 см, ОБ – 92 см, ОТ/ОБ – 0,68.

Неврологический статус на момент поступления: Зрачки округлые, D = S, фотореакции живые, содружественные. Нистагма не отмечается. Лицо симметричное. Оскал симметричный. Язык по средней линии. Мягкое нёбо подвижно. Сухожильные рефлексы высокие, D = S. Патологических рефлексов не выявлено. Пальценосовую пробу выполняет уверенно. В позе Ромберга устойчива. Расстройства чувствительности не выявляются. Менингеальных знаков нет.

Психический статус на момент поступления: Сознание ясное. Ориентирована в месте, времени, собственной личности верно. Память и внимание не нарушены. Психотических расстройств не обнаруживает. Суицидальных мыслей не выявлено. На вопросы отвечает в плане заданного, развернуто. Речь в обычном темпе. Мышление последовательное, с фиксацией на состоянии собственного здоровья. Стойко сосредоточена на тревоге ожидания очередного панического приступа. Фон настроения гипотимный. Мимика живая, периодически улыбается, адекватно теме

беседы. Демонстративна, ипохондрична, мнительна, склонна к интроспекции. Активно интересуется планируемым обследованием и лечением. Критика к заболеванию недостаточная.

Клинические анализы крови и мочи: без патологии.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,9 ммоль/л, холестерин – 3,8 ммоль/л, ТГ – 1,0 ммоль/л, ЛПВП – 0,97 ммоль/л, ЛПНП – 3,1 ммоль/л.

Анализ крови на тиреоидные гормоны: ТТГ – 1,2 МЕ, Т4 св. – 14,7 пмоль/л, Т3 св. – 1,9 нмоль/л.

Анализ крови на пролактин: 1110 мМЕ/л.

Анализ крови на половые гормоны: ФСГ – 11,5 МЕ/л, ЛГ – 7,2 МЕ/л, эстрадиол – 0,2 нмоль/л, тестостерон – 2,9 ммоль/л.

УЗИ щитовидной железы: патологических структурных изменений не выявлено.

УЗИ органов малого таза: патологии не выявлено.

МРТ головного мозга: патологических структурных изменений головного мозга не выявлено.

Консультация гинеколога: патологии не выявлено.

Консультация эндокринолога: патологии не выявлено.

На момент поступления пациентка набрала по шкале HARS 27 баллов, по шкале ShARS 62 балла, что соответствовало наличию панического расстройства и умеренно выраженной тревоги. По шкале HDRS пациентка набрала 4 балла, что позволило исключить коморбидное депрессивное расстройство.

Пациентке назначена следующая терапия – пароксетин 5 мг/сут с постепенным увеличением дозы в течение 14 дней до 40 мг/сут, феназепам – 1,5 мг/сут с последующей постепенной отменой через 14 дней от начала терапии. Через 2 недели от начала терапии у пациентки снизились интенсивность и частота панических приступов, нормализовался ночной сон.

Через 6 недель от начала терапии полностью купировались панические приступы, сохранялась лёгкая тревога ожидания очередного приступа. Пациентка набрала по шкале HARS 5 баллов, по шкале ShARS 10 баллов.

Антропометрические показатели через 2 и 6 недель от начала терапии не изменились. В данном случае пациентка не отмечала усиления аппетита и прибавки массы тела.

Биохимический анализ крови через 6 недель: глюкоза – 4,8 ммоль/л, холестерин – 4,0 ммоль/л, ТГ – 1,1 ммоль/л, ЛПВП – 1,23 ммоль/л, ЛПНП – 2,4 ммоль/л.

Анализ крови на тиреоидные гормоны через 6 недель терапии: ТТГ – 1,2 МЕ, Т4 св. – 12,1 пмоль/л, Т3 св. – 1,5 нмоль/л.

Повторный анализ уровня гормонов проводился на 18-й день менструального цикла, что соответствует лютеиновой фазе.

Анализ крови на пролактин через 6 недель терапии: 2212 мМЕ/л.

Анализ крови на половые гормоны через 6 недель терапии: ФСГ – 2,6 МЕ/л, ЛГ – 22,4 МЕ/л, эстрадиол – 0,1 нмоль/л, тестостерон – 2,2 ммоль/л.

Анализ наблюдения: у пациентки с преморбидно-личностными особенностями тревожного типа имеет место психогенное начало тревожно-фобического расстройства в 17-летнем возрасте на фоне возросшей интеллектуальной и физической нагрузки. В этот период отмечалось развитие панических приступов, проявляющихся преимущественно сердечно-сосудистыми симптомами, а впоследствии повторяющихся ситуационно, не чаще двух раз в месяц и купирующихся приемом растительных седативных препаратов. Однако в 21 год в очередной субъективно значимой психотравмирующей ситуации панические приступы участились до 3 раз в неделю, усложнилась их структура. По результатам неврологического обследования, патологии не выявлено. Очевидно, что у пациентки в течение 4 лет наблюдаются клинические проявления панического расстройства в виде пароксизмальных эпизодов тревоги, которые в течение последних нескольких месяцев в результате психогенного обострения заболевания участились и приобрели характер развернутых панических приступов. На момент госпитализации в психиатрический стационар по результатам первичного психометрического исследования балл по шкале HARS и ShARS соответствовал наличию панического расстройства. Фоновые антропометрические, биохимические показатели, уровень тиреоидных и половых

гормонов находились в пределах нормы. Однако фоновый уровень пролактина превышал норму почти в 2 раза – 1110 мМЕ/л, при верхней границе референсного интервала – 600 мМЕ/л для фолликулярной фазы менструального цикла. При этом по данным анамнеза и объективного осмотра клинических симптомов ГП не отмечалось. По результатам инструментального исследования и осмотра врачами-специалистами органические причины повышения уровня пролактина исключены.

В результате терапии пароксетином в дозе 40 мг/сут через 6 недель терапии отмечалось уменьшение выраженности тревожно-фобической симптоматики, купировались панические приступы. Балл по шкале HARS снизился на 81,5% (5 баллов) и не превышал 20 баллов по шкале ShARS (10 баллов). Уровень глюкозы, показателей липидного спектра крови, тиреоидных и половых гормонов изменился в пределах нормы. Однако уровень пролактина через 6 недель терапии пароксетином повысился до 2212 мМЕ/л при норме для лютеиновой фазы менструального цикла 120–900 мМЕ/л. Пациентка высказывала жалобы на набухание молочных желез и капельные выделения из сосков при надавливании. Помимо этого, наблюдалось уменьшение количества выделений во время последнего менструального цикла (через 23 дня от начала терапии).

Таким образом, в данном клиническом наблюдении у пациентки с умеренно выраженным ПР отмечалась фоновая ГП, которая может быть следствием снижения синтеза дофамина в результате развития заболевания и уменьшения его ингибирующего влияния на секрецию пролактина. В процессе терапии ПР антидепрессантом из группы СИОЗС – пароксетином в средней терапевтической дозе 40 мг уровень пролактина еще более повысился – в 2 раза по сравнению с его фоновым значением. При этом отмечались клинические проявления ГП – галакторея и олигоменорея. Увеличение уровня пролактина в ходе терапии пароксетином можно объяснить усилением серотонинергической нейротрансмиссии за счет повышения уровня серотонина, как одного из стимуляторов секреции пролактина. Данный случай демонстрирует, что фоновая ГП у пациентки с ПР являлась предиктором дальнейшего увеличения уровня пролактина в процессе терапии серотонинергическим антидепрессантом.

Значимых межгрупповых различий в изменении уровня гормонов ГГТ-оси не выявлено.

При сравнении изменения уровня гормонов ГГТ-оси в группах статистически значимых межгрупповых различий не выявлено. Однако наблюдалась статистическая тенденция значимости различий (критерий Манна – Уитни) изменений уровня ТТГ между 1-й и 3-й группами ($p = 0,04$) и 2-й и 3-й группами ($p = 0,03$), а также уровня Т3 св. между 1-й и 3-й группами ($p = 0,02$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Изменение уровня тиреоидных гормонов в группах

Гормон	1-я группа (кломипрамин)	2-я группа (пароксетин)	3-я группа (пароксетин + перипиразин)	Референсные значения
ТТГ до терапии	1,9±1,0	1,5±0,8	1,7±0,9	0,2–3,2 МЕ
ТТГ через 6 нед.	1,5±0,6*	1,6±0,7*	1,5±0,8	
Т4 до терапии	14,7±2,6	15,3±3,1	15,1±2,9	11–26 пмоль/л
Т4 через 6 нед.	14,2±3,3	15,4±3,6	15,9±3,2	
Т3 до терапии	1,6±0,3	1,6±0,4	1,6±0,4	1–2,8 нмоль/л
Т3 через 6 нед.	1,5±0,3*	1,3±0,3	1,4±0,3	

Примечание: * – $p = 0,01–0,05$ – статистическая тенденция значимости межгрупповых различий показателей у пациентов 1-й и 2-й групп и 3-й группы сравнения (критерий Манна – Уитни)

В целом, значения гормонов щитовидной железы оставались в пределах нормы, таким образом, монотерапия изученными антидепрессантами из групп ТЦА и СИОЗС, как и сочетанная терапия антидепрессантом СИОЗС и традиционным антипсихотиком не приводила к статистически и клинически значимым изменениям уровня гормонов ГГТ-оси.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проведенного исследования обусловлена более высокой распространенностью ПР в популяции по сравнению с другими тревожными расстройствами [Барлоу Д., 2008; Kessler R. S. et al., 2012; Locke A. B. et al., 2015]. Для пациентов, страдающих ПР, в большинстве случаев характерно отсутствие своевременной диагностики заболевания, длительный и безрезультативный диагностический поиск на этапе до оказания психиатрической помощи, быстрое формирование коморбидной психической патологии, переход расстройства в хроническую форму и последующие трудности подбора эффективной терапии [Цыганков Д. Б. и соавт., 2009; Craske M. G. et al., 2010; Combs H., Markman J., 2014]. Вышеперечисленные факторы обуславливают крайнюю важность изучения вопросов этиологии и патогенеза ПР, его своевременной диагностики и адекватной терапии.

Анализ литературных данных по изучаемому вопросу позволяет сделать вывод о сложности патогенеза ПР и участии в его развитии целого ряда как психологических, так и соматических факторов, среди которых особого внимания требует изучение органической, нейроэндокринной и вегетативной почвы [Краснов В. Н., 2011]. В ряде исследований доказано, что одним из возможных нейроэндокринных механизмов развития ПР является избыточное накопление гормонов стресса, в частности значимое повышение уровня пролактина и кортизола [Хасанова Д. Р. и соавт., 2004; McEwen B. C., 2000; Bandelow B. et al., 2000; Bailey J. E. et al., 2003; Zwanzger P. et al., 2003]. Помимо этого, циклические изменения уровня половых гормонов у женщин – эстрогенов и прогестерона, могут объяснить частый дебют и рецидивирование ПР во время беременности, послеродовом и климактерическом периодах, а индуцирующее влияние эстрогенов на серотонинергическую систему и другие нейромедиаторы, участвующие в развитии реакции тревоги, говорят об определенной роли изменений ГГГ-оси в развитии ПР [Кустаров В. Н. и соавт., 2005; Soares C. N. et al., 2003; Nomura M. et al., 2005; MacGregor E. A., 2009].

В настоящее время ключевая роль в психофармакотерапии ПР отводится различным группам антидепрессантов, что связано с их доказанной клинической эффективностью, относительно благоприятной переносимостью и возможностью

длительного применения [Мосолов С. Н., 2012; Bandelow B. et al., 2013; Zwanzger P., 2016]. Тем не менее, доказано, что ТЦА, ИМАО, СИОЗС и некоторые СИОЗСН, также, как и антипсихотики, вызывают ГП [Coker F., Teylor D., 2010; Kim S., Park Y. M., 2013; Belli H. et al., 2013, Park Y.M., 2017; Suthar N. et al., 2018]. Помимо этого, в некоторых работах установлено, что антидепрессанты могут изменять уровень гормонов ГГТ-оси путем влияния на различные этапы их метаболизма [Gitlin M. et al., 2004; Eker S. S. et al., 2005; De Carvalho G. A. et al., 2009]. Доказано, что ТЦА и СИОЗС приводит к увеличению уровня глюкозы, гиперхолестеринемии и увеличению объема талии, что существенно увеличивает риск развития метаболического синдрома и сахарного диабета II типа [Kivimäki M. et al., 2010; Serretti A., Mandelli L., 2010; Khoza S., Barner J.C., 2011; Khoza S. et al., 2012; Hennings J. M. et al., 2012; Salvi V. et al., 2017]

Учитывая вышеизложенное, актуальным представляется дальнейшее изучение как фоновых метаболических и гормональных показателей у пациентов с ПР для лучшего понимания нейроэндокринных аспектов патогенеза заболевания, так и их динамики в процессе терапии антидепрессантами, в особенности из групп ТЦА и СИОЗС, с целью оценки риска развития метаболических и нейроэндокринных побочных эффектов при их применении.

Целью исследования являлось установление закономерностей формирования нейроэндокринных и метаболических изменений у пациентов с ПР в процессе ПФТ.

С учетом значимых различий в уровне гормональных и метаболических показателей у мужчин и женщин, зависимости уровня гипофизарных и половых гормонов у женщин от фазы менструального цикла и с целью сопоставимости лабораторных данных в исследование включались пациенты только женского пола. Объектом исследования являлись женщины с диагнозом ПР (F 41.0 по МКБ-10), проходивших амбулаторное и стационарное лечение в психиатрическом центре ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России в период с 2014 г. по 2018 г.

Основными методами исследования были клинико-психопатологический, клинико-анамнестический, психометрический, антропометрический, физикальный, лабораторно-инструментальный и статистический. По дизайну исследование

являлось сравнительным, рандомизированным, открытым и состояло из нескольких этапов.

На первом этапе проводилось обследование женщин в возрасте от 18 до 55 лет с диагнозом ПР (F41.0), из которых 65 пациенткам, удовлетворяющим критериям включения/исключения было предложено принять дальнейшее участие в исследовании. Критерии включения в исследование: женский пол; соответствие пациентов критериям МКБ-10 диагноза (F41.0) ПР (эпизодическая пароксизмальная тревога); частота ПА не менее 2 эпизодов в неделю; возраст от 18 до 55 лет; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: мужской пол; наличие эндокринных заболеваний; наличие коморбидной психопатологии; наличие органических заболеваний ЦНС; наличие тяжелых форм соматических и гинекологических заболеваний; наличие беременности и лактации; наличие галактореи; наличие нарушений менструального цикла; наличие предшествующей ПФТ в течение последнего полугодия.

В соответствии с задачами исследования на первом этапе всем пациенткам проводилось следующее обследование:

1) клиническое обследование (сбор жалоб, определение психического, соматического, эндокринологического, гинекологического статуса пациенток, подробный сбор анамнестических данных путем выяснения сведений у обследуемых);

2) психометрическое исследование, которое включало оценку наличия или отсутствия ПР и степени его тяжести по шкалам HARS и ShARS. С целью исключения коморбидных депрессивных расстройств до начала терапии использовалась шкала HDRS;

3) лабораторно-инструментальное исследование, включающее определение уровней содержания глюкозы, ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, гипофизарных (пролактин, ФСГ, ЛГ, ТТГ), половых (эстрадиол, тестостерон) и тиреоидных гормонов (Т4 св., Т3 св.) в сыворотке (плазме) крови, УЗИ щитовидной железы и органов малого таза, МРТ головного мозга;

4) антропометрическое исследование (измерение роста, ОТ, ОБ, веса и ИМТ);

5) физикальное обследование – измерение АД с помощью механического тонометра;

б) осмотр эндокринологом и гинекологом.

По результатам первичного инструментального исследования и осмотра врачами-специалистами у всех 65 пациенток полностью исключена эндокринная и гинекологическая патология. Отобранным пациенткам случайным способом назначались кломипрамин, пароксетин, либо сочетанная терапия пароксетином и перициaziном. Таким образом, сформировались три терапевтических группы больных.

На втором этапе через 2 недели от начала ПФТ проводилось повторное клиническое и антропометрическое исследование.

На третьем этапе через 6 недель от начала ПФТ проводилось повторное клиническое, психометрическое, антропометрическое, лабораторное исследование, контроль АД, оценка изменения метаболических и гормональных показателей, внутригрупповой и межгрупповой сравнительный анализ данных показателей и их динамики, оценка эффективности терапии, анализ полученных результатов.

Первую группу составили 22 пациентки, которым проводилась монотерапия ТЦА (кломипрамином) в дозировке от 75 до 150 мг/сут (средняя суточная доза – $90 \pm 18,3$ мг). Во вторую группу вошли 23 пациентки, получающие монотерапию СИОЗС (пароксетином) в дозе от 30 до 60 мг/сут (средняя суточная доза – $41,3 \pm 6,2$ мг). Третью группу сравнения составили 20 пациенток, получающие сочетанную терапию антипсихотиком первого поколения производным фенотиазина – перициaziном и СИОЗС (пароксетином). Дозировка перициазина варьировалась от 7 до 30 мг/сут (средняя суточная доза – $13,1 \pm 4,8$ мг), а пароксетина – от 40 до 60 мг/сут (средняя суточная доза – $49,5 \pm 8,8$ мг). Все пациентки 1-й и 2-й групп в первые 2 недели терапии получали транквилизатор бензодиазепинового ряда – феназепам в дозе от 1 до 2 мг/сут (средняя суточная доза $1,5 \pm 0,3$ мг), у пациенток 3-й группы дополнительного назначения транквилизаторов не потребовалось.

Проведенное психометрическое исследование показало, что средний балл по шкалам HARS и ShARS значимо снизился ($p = 0,001$, критерий Вилкоксона) у пациенток как в двух основных группах, так и в группе сравнения. Общий балл по

шкале ShARS через 6 недель терапии превышал значение 20 баллов лишь у одной пациентки из 3-й группы сравнения и составил 23,0 балла. Таким образом, проводимая терапия оказалась эффективна по шкале HARS у 100% пациентов, по шкале ShARS у 98,5%, что не позволило выделить группы респондеров и нонреспондеров.

По результатам антропометрического исследования до терапии ИМТ тела пациенток не превышал норму, у всех пациенток исключено предожирение и ожирение. Через 6 недель терапии ИМТ пациенток оставался в пределах нормы, а ОТ не превышал 80 см, что позволило исключить основной критерий МС согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с МС [Министерство здравоохранения РФ, 2013]. Динамика уровня АД в основных группах соответствовала нормотонии, а в группе сравнения наблюдалась тенденция к развитию гипотонии.

Через 6 недель терапии масса тела повысилась не более чем на 1 кг у 22,7% пациенток 1-й группы, 13,0 % пациенток 2-й группы и 15,0% пациенток 3-й группы, от 1 до 2 кг – у 4,5% пациенток 1-й группы, 8,7% – 2-й группы, 10,0% – 3-й группы; более 2 кг – у 13,6% пациенток 1-й группы и 10,0% пациенток 3-й группы. Частота увеличения массы тела оказалась статистически значимой (критерий Вилкоксона) в 1-й группе ($p = 0,003$) и в 3-й группе ($p = 0,005$).

При оценке пищевого поведения усиление аппетита через 2 недели терапии отмечали 36,3% пациенток 1-й группы, 17,4% пациенток 2-й группы, 30% пациенток 3-й группы. Однако из них умеренное усиление аппетита и значительное увеличение количества употребляемой пищи отмечалось только в 1-й группе пациенток – у 4,5%. Частота встречаемости усиления аппетита через 2 недели терапии была статистически значимой (критерий Вилкоксона) в 1-й ($p = 0,003$), во 2-й ($p = 0,007$) и 3-й ($p = 0,003$) группах пациенток.

Через 6 недель терапии усиление аппетита отмечало еще большее количество пациенток во всех трех группах: 1-я группа – 45,4%, 2-я группа – 30,3%, 3-я группа – 40,0%. Частота встречаемости усиления аппетита через 6 недель терапии была статистически значимой в 1-й ($p = 0,002$), 2-й ($p = 0,0035$) и 3-й ($p = 0,002$) группах пациенток (критерий Вилкоксона). Статистически значимых различий между из-

менением массы тела и усилением аппетита между группами не выявлено, но установлена положительная корреляционная связь ($r = 0,99$ при $p = 0,01$) между частотой усиления аппетита в группах в первые 2 недели терапии и последующей частотой встречаемости увеличения массы тела.

Как видно из приведенных данных, при оценке изменения массы тела как в основных группах пациенток, получающих монотерапию кломипрамином и пароксетином, так и в группе пациентов, получающих сочетанную терапию пароксетином и перициaziном, отмечалось значимое усиление аппетита и повышение массы тела.

Монотерапия кломипрамином в сравнении с монотерапией пароксетином и сочетанной терапией пароксетином и перициaziном, уже спустя 2 недели приводила к умеренному усилению аппетита, а через 6 недель терапии у большего процента пациенток 1-й группы по сравнению со 2-й и 3-й группами наблюдалось усиление аппетита и увеличение массы тела. Однако данные различия между группами не достигали уровня статистической значимости.

Монотерапия кломипрамином приводила к увеличению массы тела более чем на 2 кг у большего количества пациенток по сравнению с группой сочетанной терапии, в то время как прибавка массы тела в группе монотерапии пароксетином не превышала 1–2 кг. Данные различия можно объяснить тем, что кломипрамин является мощным ингибитором H-1-гистаминовых рецепторов вследствие чего его применение приводит к выраженному усилению аппетита в отличие от пароксетина, не обладающего значимым аффинитетом к гистаминовым рецепторам [Андрусенко М. П., 2005].

Известно, что антидепрессанты различаются по своему влиянию на массу тела и могут способствовать как ее увеличению, так и уменьшению, зачастую данные эффекты зависят от длительности приема препарата, а наиболее выраженное увеличение массы тела, согласно ряду исследований, наблюдалось при применении мirtазапина, amitриптилина и пароксетина [Serretti A., Mandelli L., 2010; Blumenthal S. R. et al., 2014]. Блокирование H1-гистаминовых рецепторов – не единственный механизм увеличения массы тела при применении психотропных препаратов.

К настоящему времени известно, что при применении антидепрессантов происходит увеличение уровня грелина – «гормона голода», который отвечает за усиление аппетита и набор массы тела [Himmerich, H. et al., 2005; Pinar M. et al., 2008; Zhang, Q. et al., 2013]. Другой важный периферический гормон, связанный с регулированием аппетита – это лептин – пептид, синтезируемый в белой жировой ткани. Лептин снижает чувство голода и усиливает энергетический обмен, а его концентрация положительно коррелирует с индексом массы тела и процентом жировых отложений [Mantzoros C. S., 1999; Schwartz M. W. et al., 2000]. Уровень лептина увеличивается при применении препаратов, способствующих увеличению массы тела, в частности, подобные изменения наблюдались при терапии amitриптилином [Schilling, C., 2013].

В одном из подобных нашему исследований у пациентов с депрессивным расстройством, которые принимали антидепрессанты различных групп в течение 6 недель, масса тела оценивалась до начала терапии, и через каждую последующую неделю терапии, кроме того, исследовались уровни гормонов и цитокинов, играющих роль в регуляции аппетита – лептина и фактора некроза опухоли-альфа. В ходе исследования не найдено какой-либо зависимости между изменением лабораторных показателей и массой тела, но выявлена значимая корреляция между увеличением массы тела в течение первой недели антидепрессивной терапии и в целом за весь период наблюдения [Himmerich H. et al., 2004].

Исходя из литературных данных и собственных результатов, можно сделать вывод, что в клинической практике важным для оценки вероятности увеличения массы тела в процессе терапии антидепрессантами является контроль изменения пищевого поведения пациентов в течение первых двух недель терапии.

По результатам лабораторного исследования метаболических показателей уровень глюкозы, ХС, ТГ, ЛПВП и ЛПНП не выходил за пределы референсных значений, а значимых изменений в результате терапии не наблюдалось как при внутригрупповом, так и межгрупповом анализе.

Полученные результаты опровергают выводы многих зарубежных исследований о корреляции между терапией антидепрессантами и развитием гипергликемии и гиперхолистеринемии [Raeder M. B. et al., 2006; Derijks H. J. et al., 2008; Kivimäki M. et al., 2011; Khoza S. et al., 2011, 2012; Salvi V. et al., 2017]. Хотя в ряде работ, как и в нашем исследовании, не подтвердилась связь между длительным приемом антидепрессантов различных групп и повышением уровня глюкозы [Sambamoorthi U., et al. 2013; Bhattacharya R. et al., 2014; Chang K. J. et al., 2015]. Применение кломипрамина не только не приводило к увеличению уровня глюкозы, но и, напротив, улучшало гликемический профиль пациентов и способствовало снижению секреции инсулина. Данный эффект можно объяснить нормализацией изначально повышенной при депрессивных и тревожных расстройствах активности ГГА-оси, а также альфа-адренолитическим эффектом ТЦА, способствующим снижению уровня глюкозы [Okamura F. et al., 1999; Schilling C. et al., 2013]. По мнению некоторых исследователей, СИОЗС – единственная группа препаратов с подтвержденным благоприятным воздействием на гликемический профиль пациентов с сахарным диабетом II типа [Deuschle M., 2013], что, однако, кажется нам маловероятным, учитывая прибавку массы тела при применении пароксетина.

При оценке уровня пролактина его средний фоновый уровень в 1-й группе составлял $785,5 \pm 312,1$ мМЕ/л, во 2-й группе – $821,4 \pm 469,3$ мМЕ/л и превышал референсный интервал у 59,09% (N = 13) и 47,83% (N = 11) пациенток в каждой группе соответственно. В 3-й группе сравнения уровень пролактина до начала терапии составил $851,1 \pm 366,4$ мМЕ/л и превышал норму у 40% пациентов (N = 8). Таким образом, из 65 обследованных пациенток с ПР у 49,2% (N = 32) отмечалась фоновая ГП.

Через 6 недель терапии у пациентов 1-й группы средний уровень пролактина повысился – $821,9 \pm 391,3$ мМЕ/л, однако превышал норму у меньшего количества пациентов, чем до начала терапии – у 50% (N=11). У пациенток 2-й группы средний уровень пролактина незначительно снизился – $808,0 \pm 624,2$ мМЕ/л и выходил за верхнюю границу нормы у 39,1% пациенток (N=9). Уровень пролактина в 3-й

группе ($1571,5 \pm 834,1$ мМЕ/л) статистически значимо повысился ($p = 0,005$, критерий Вилкоксона), а число пациенток с ГП возросло до 75% ($N = 15$).

Представляется важным, что в 1-й и 2-й группах пациенток уровень пролактина повысился через 6 недель терапии в основном у пациенток с фоновой ГП. В 1-й группе через 6 недель терапии повышенный уровень пролактина отмечался у 50% ($N = 11$), из которых у 72,7% ($N = 8$) ГП наблюдалась и до терапии. У пациенток 2-й группы к 6 неделе терапии пролактин выходил за верхнюю границу нормы у 39,13% пациентов ($N = 9$), из них у 77,7% ($N = 7$) фоновый уровень пролактина превышал норму. В 3-й группе сравнения процент пациенток с повышенным значением уровня пролактина в процессе терапии увеличился до 75% ($N = 15$), однако из них лишь у 40% ($N = 6$) имела место фоновая ГП. Установлена положительная корреляционная связь между частотой фоновой ГП и частотой ГП через 6 недель терапии в группах пациенток, получающих антидепрессанты ($r = 1,0$ при $p = 0,01$).

Известно, что различные нейротрансмиттерные системы головного мозга регулируют секрецию пролактина – дофаминергическая, адренергическая и холинергическая оказывают ингибирующее влияние, а серотонинергическая – активирующее влияние. Однако в гипоталамусе и гипофизе ключевую роль в снижении секреции пролактина играет дофамин, а его ингибирующее действие осуществляется путем воздействия на D_2 -рецепторы, что приводит к угнетению синтеза аденилатциклазы и уменьшению внутриклеточного цАМФ, и, как следствие – уменьшению секреции пролактина [Лычкова А. Э., Пузиков А. М., 2014]. Полученные нами результаты также позволяют предположить, что избыточная секреция пролактина у пациентов с ПР связана с пониженной активностью дофаминергической системы, а повышение уровня пролактина при данном заболевании является стресс-индуцированной реакцией. Дофаминергическая система играет важную роль в адаптации к стрессу, ее торможение происходит в тех случаях, когда средовые воздействия «неблагоприятнее ожидаемых», что в результате может приводить к тревожно-депрессивным и паническим расстройствам [Колотилова О. И. и соавт., 2014]. Это объясняет тот факт, что используемые нами для терапии ПР препараты – кломипрамин и пароксетин за счет своего ингибирующего влияния на обратный захват

серотонина и дофамина [Мосолов С. Н., 1995; Дробижев М. Ю., Мухин А. А., 2004] в ряде случаев способствовали восстановлению баланса дофаминовой и серотониновой нейротрансмиттерных систем. При этом стимуляция ингибирующего влияния дофамина и активирующего влияния серотонина на секрецию пролактина у пациенток с фоновой ГП приводила к еще большему его увеличению за счет серотонинергического действия антидепрессантов.

Клинические проявления ГП через 6 недель терапии наблюдались как в основных группах, так и в группе сравнения. Однако для пациенток 1-й и 2-й групп проявления ГП были характерны в большей степени для больных с фоновым повышенным уровнем пролактина, уровень которого еще более повысился в результате проводимой терапии. В 1-й группе из 36,4% таких пациенток у 9,0% отмечалась задержка менструации, а других проявлений ГП не наблюдалось. Во 2-й группе из 30,4% таких пациенток у 4,35% наблюдалась галакторея, у 8,6% – задержка менструации, у 26,1% – олигоменорея. В 3-й группе наибольший процент пациенток с ГП отмечали галакторею – 65%, 26,2% – задержку менструации, 26,3% – олигоменорею.

Уровни изученных гормонов ГГГ-оси в процессе терапии не претерпевали значимых статистических изменений. Однако во всех группах пациенток отмечались более высокие фоновые средние уровни эстрадиола и тестостерона по сравнению с их значениями через 6 недель терапии. Средние уровни данных гормонов в группах до начала терапии имели следующие значения: в 1-й группе – эстрадиол – 0,3 [0,1; 0,6] нмоль/л, тестостерон 3,9 [1,2; 7,5] нмоль/л; во 2-й группе – эстрадиол – 0,29 [0,1; 0,5] нмоль/л, тестостерон 3,6 [2,0; 16,7] нмоль/л; в 3-й группе – эстрадиол – 0,3 [0,1; 0,7] нмоль/л, тестостерон 3,0 [1,3; 4,0] нмоль/л.

Уровни гормонов спустя 6 недель терапии снизились в пределах референсного интервала: в 1-й группе – эстрадиол – 0,2 [0,1; 0,5] нмоль/л, тестостерон 3,8 [1,2; 6,6] нмоль/л; во 2-й группе – эстрадиол – 0,28 [0,1; 0,5] нмоль/л, тестостерон 3,1 [1,6; 21,4] нмоль/л; в 3-й группе – эстрадиол – 0,2 [0,1; 0,5] нмоль/л, тестостерон 2,1 [0,9; 3,6] нмоль/л.

Фоновый уровень эстрадиола превышал норму у 9,0% пациенток 1-й группы, 4,35% пациенток 2-й группы и 10,0% пациенток 3-й группы. Через 6 недель терапии

увеличилось количество пациенток с уровнем эстрадиола, превышающим норму, до 8,7% во 2-й группе и 15,0% в 3-й группе, и напротив, снизилось до 4,5 % в 1-й группе. Уровень тестостерона до терапии превышал норму у 18,2% пациенток 1-й группы, 13,0 % пациенток 2-й группы и 15,0% пациенток 3-й группы. Через 6 недель терапии уровень тестостерона снизился во всех трех группах и превышал норму у меньшего количества пациенток: 9,0% в 1-й группе, 8,7% во 2-й группе и 10,0% в 3-й группе. Выявленные изменения не были статистически значимыми.

При оценке гормонов ГГТ-оси установлено, что средние фоновые уровни ТТГ, Т4 св., Т3 св. в трёх группах пациенток не выходили за референсные значения. Фоновый уровень ТТГ не выходил за пределы референсных значений у пациенток 1-й группы, превышал норму у 4,35% пациенток 2-й группы и 10% пациенток 3-й группы. Уровень Т4 св. не выходил за пределы референсных значений во всех трех группах пациентов. Уровень Т3 св. был ниже нормы у 4,55% пациенток 1-й группы, во 2-й и 3-й группах его значения не выходили за интервал нормы.

Через 6 недель терапии средний уровень гормонов незначительно изменился во всех трех группах в пределах референсного интервала. Отмечено снижение ТТГ в 1-й и 3-й группах и его увеличение во 2-й группе. Уровень Т4 св. снизился в 1-й группе и повысился во 2-й и 3-й группах. Уровень Т3 св. снизился во всех трех группах. Уровень ТТГ через 6 недель терапии не превышал референсные значения во всех группах. Значения Т4 св. выходили за нижнюю границу нормы у 15,0% пациенток 3-й группы. Уровень Т3 св. был ниже нормы у 4,55% пациенток 1-й группы, у 4,35% пациенток 2-й группы и оставался в пределах нормы у пациенток 3-й группы.

Статистически значимых различий изменений уровня тиреоидных гормонов между группами не выявлено. Однако наблюдалась статистическая тенденция значимости различий (критерий Манна – Уитни) изменений уровня ТТГ между 1-й и 3-й группами ($p = 0,04$) и 2-й и 3-й группами ($p = 0,03$), а также уровня Т3 св. между 1-й и 3-й группами. Выявленные изменения уровня тиреоидных гормонов не сопровождались клинической симптоматикой, характерной для дисфункции щитовидной железы.

Полученные данные указывают на определенную роль нейроэндокринных изменений в развитии ПР. Психотерапия ПР антидепрессантами из групп ТЦА (кломипрамин) и СИОЗС (пароксетин), как и сочетанная терапия антидепрессантом СИОЗС (пароксетин) и традиционным антипсихотиком связана с риском развития метаболических и нейроэндокринных нарушений. Учет предикторов развития данных нарушений в клинической практике может способствовать их своевременной профилактике и минимизации.

Перспектива дальнейшей разработки темы заключается в изучении роли изменений пролактина и гормонов ГГГ-оси в патогенезе тревожных расстройств помимо ПР. Актуальным является дальнейшее изучение метаболических и нейроэндокринных изменений при применении других антидепрессантов из групп СИОЗС и СИОЗСН.

ВЫВОДЫ

1. При изучении фоновых клинико-эндокринных, гормональных и биохимических показателей у женщин с ПР установлены следующие особенности:

а) у 49,2% обследованных пациенток с ПР выявлена фоновая бессимптомная ГП, что свидетельствует о сниженной нейротрансмиссии дофамина и уменьшении его ингибирующего влияния на секрецию пролактина;

б) у пациенток с ПР фоновые уровни половых и тиреоидных гормонов, а также уровни глюкозы и показатели липидного спектра крови находились в пределах референсных значений.

2. Анализ динамики клинико-эндокринных, антропометрических, гормональных и биохимических показателей у пациентов с ПР при монотерапии кломипрамином и пароксетином в сравнении с сочетанной терапией пароксетином и перiciaзином показал следующее:

а) терапия всеми изученными препаратами приводит к значимому ($p < 0,01$) усилению аппетита и повышению массы тела как через 2 недели, так и через 6 недель от начала терапии;

б) не было выявлено наличия обязательного критерия МС (ОТ более 80 см), а также отсутствовали значимые изменения уровня глюкозы и показателей липидного спектра крови, что свидетельствует об отсутствии риска развития МС в процессе краткосрочной терапии изученными препаратами;

в) у пациенток, получающих монотерапию кломипрамином и пароксетином средний уровень пролактина через 6 недель терапии не претерпевал значимых изменений, а у пациенток, получающих сочетанную терапию пароксетином и перiciaзином он значимо ($p = 0,005$) повышался;

г) средний уровень эстрадиола и тестостерона через 6 недель терапии по сравнению с фоновым снижался в пределах нормативных значений у пациенток как в основных группах, так и в группе сравнения, однако данные изменения не носили характер статистической значимости;

д) средние уровни гормонов ГТТ-оси изменялись в пределах референсного интервала и не сопровождалась клиническими симптомами дисфункции щитовидной железы.

3. При оценке частоты развития метаболических и нейроэндокринных нарушений при применении кломипрамина и пароксетина в сравнении с сочетанной терапией пароксетином и перициaziном установлено:

а) терапия изученными препаратами приводит к значимому усилению аппетита и увеличению массы тела, при этом наиболее часто (45,4% и 40,8% соответственно) данные нарушения развивались при монотерапии кломипрамином, наименее часто (30,3% и 21,7% соответственно) – при монотерапии пароксетином.

б) монотерапия кломипрамином и пароксетином реже приводит к развитию синдрома ГП (50% и 39,1% соответственно) в сравнении с сочетанной терапией пароксетином и перициaziном (75%).

в) ГП, развившаяся в процессе монотерапии изученными антидепрессантами сопровождалась клиническими проявлениями в виде задержки менструации (для кломипрамина и пароксетина), галактореи и олигоменореи (для пароксетина) у пациенток с повышенным фоновым уровнем пролактина.

4. При изучении потенциальных предикторов развития метаболических и нейроэндокринных нарушений при терапии изученными препаратами установлено:

а) повышение частоты встречаемости повышения массы тела через 6 недель терапии непосредственно связано с частотой встречаемости усиления аппетита через 2 недели от начала терапии изученными препаратами ($r = 0,99$ при $p = 0,01$).

б) наличие фоновой ГП у пациенток с ПР приводит к дальнейшему увеличению уровня пролактина при монотерапии кломипрамином и пароксетином ($r = 1,0$ при $p = 0,01$)

5. На основании результатов проведенного исследования можно рекомендовать:

а) пациенткам с диагностированным ПР целесообразно проведение анализа уровня пролактина в крови с целью лабораторного подтверждения диагноза и дальнейшего выбора антидепрессанта в зависимости от фонового уровня пролактина;

б) у пациенток с диагностированным ПР в первые две недели от начала терапии кломипрамином, пароксетином, либо сочетанной терапии одним из этих антидепрессантов и традиционным антипсихотиком необходимо контролировать пищевое поведение и обращать внимание на возможное усиление аппетита, приводящее к увеличению массы тела в процессе терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам-психиатрам как в амбулаторной, так и в стационарной практике необходимо обращать внимание на эндокринный статус пациенток с ПР. Пациенткам с диагностированным ПР целесообразно выполнить анализ крови для определения уровня пролактина. Повышенный уровень пролактина может служить одним из дополнительных диагностических маркеров ПР.

2. Определение фонового уровня пролактина у пациенток с ПР помимо диагностической значимости может быть использовано с целью прогнозирования дальнейшего увеличения уровня пролактина в процессе ПФТ. Фоновая ГП у женщин с ПР предрасполагает к дальнейшему повышению уровня пролактина при использовании серотонинергических антидепрессантов из групп ТЦА (кломипрамин) и СИОЗС (пароксетин) в средних терапевтических дозах и приводит к развитию клинических симптомов ГП. У пациенток с фоновой ГП целесообразно отказаться от использования в терапии данных препаратов, либо ограничиться назначением минимально эффективных их дозировок.

3. У пациенток, получающих терапию ТЦА (кломипрамин) и СИОЗС (пароксетин), важно в первые 2 недели ПФТ контролировать пищевое поведение и акцентировать внимание пациенток на появлении таких симптомов как усиление аппетита – увеличение частоты приема пищи и ее количества. При появлении перечисленных симптомов в течение первых 2 недель от начала терапии ТЦА (кломипрамин) и СИОЗС (пароксетин), либо сочетанной терапии антидепрессантом из этих групп и традиционным антипсихотиком, необходимо по возможности ограничиться в терапии минимально эффективными дозировками препаратов и рекомендовать пациенткам соблюдение низкокалорийной диеты. У пациенток с ожирением и наличием сахарного диабета II типа в анамнезе целесообразно отказаться от применения антидепрессантов из групп ТЦА и СИОЗС (пароксетин).

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АКТГ – адренокортикотропный гормон

БД – транквилизаторы бензодиазепинового ряда

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГГА-ось – гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось

ГГГ-ось – гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось

ГГТ-ось – гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось

ГП – гиперпролактинемия

ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы

ИМТ – индекс массы тела

КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

м-РНК – матричная рибонуклеиновая кислота

МРТ – магнитно-резонансная томография

МС – метаболический синдром

ОБ – обхват бедер

ОТ – обхват талии

ПА – паническая атака/панические атаки

ПР – паническое расстройство

ПФТ – психофармакотерапия

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

СИОЗН – селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

ССК – холецистокинин

ССК-4 – тетрапептид холецистокинина

Т3 св. – трийодтиронин свободный

Т4 св. – тироксин свободный

ТГ – триглицериды

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЦА – трициклические антидепрессанты

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХС – холестерин

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

BLA (basolateral amygdala) – базолатеральная миндалина

DRAG (dorsal periaqueductal gray) – дорсальное околопроводное серое вещество

DR (nucleus raphe dorsal) – дорсальное ядро шва

DRVЛ (nucleus raphe dorsal ventrolateral) – вентролатеральная часть дорсального ядра шва

LC (locus coeruleus) – голубое пятно

L-ДОФА – L-3,4-дигидроксифенилаланин

mCPP – 1-мета-хлор-фенилпиперазин

MnR (nucleus raphe median) – медиальное ядро шва

vIPAG (ventrolateral periaqueductal gray) – вентролатеральное околопроводное серое вещество

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова, А. С. Длительное применение бензодиазепиновых транквилизаторов: распространенность и связь с формированием лекарственной зависимости / А. С. Аведисова, Д. В. Ястребов // Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. – 2010. – № 1. – С. 17–24.
2. Агамамедова, И. Н. Комбинированная терапия панического расстройства и агорафобии (фармакотерапия и когнитивно-поведенческая психотерапия) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / Агамамедова Ирина Николаевна. – Москва, 2012. – 25 с. – Место защиты: Моск. науч.-исслед. ин-т психиатрии.
3. Андрусенко, М. П. Антидепрессанты: соотношение особенностей нейрохимического действия и клинических эффектов при лечении депрессий, М. П. Андрусенко // Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. – 2005. – № 5. – С. 273–279.
4. Баранов, П. А. Паническое расстройство (клиника, диагностика, лечение) : учеб. пособие / П. А. Баранов ; Рос. мед. акад. последипл. образования. – М., 2000. – 39 с.
5. Барлоу, Д. Клиническое руководство по психическим расстройствам / Д. Барлоу. – 3-е изд. – СПб. : Питер, 2010. – 912 с.
6. Белялов, Ф. И. Психосоматика : учеб. пособие / Ф. И. Белялов, В. С. Собенников. – Иркутск, 2006. – 25 с.
7. Бобров, А. Е. Тревожные расстройства: их систематика, диагностика и фармакотерапия / А. Е. Бобров // Рос. мед. журн. – 2006. – Т. 14, № 4. – С. 328–332.
8. Быстрицкий, А. С. Нейрофармакологические и терапевтические аспекты панических расстройств : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / Быстрицкий Александр Станиславович. – Санкт-Петербург, 2006. – 166 с.
9. Вейн, А. М. Панические атаки (неврологические и психофизиологические аспекты) / А. М. Вейн, Г. М. Дюкова, О. В. Воробьева, А. Б. Данилов. – М., 1997. – 304 с.
10. Вейн, А. М. Панические атаки (руководство для врачей) / А. М. Вейн, Г. М. Дюкова, О. В. Воробьева, А. Б. Данилов. – М. : Эйдос Медиа. – 2004. – 408 с.

11. Вертоградова, О. П. Панические расстройства в общесоматической практике / О. П. Вертоградова, Т. В. Довженко, Т. С. Мельникова // Журнал соц. и клин. психиатр. – 1996. – Т. 6, № 3. – С. 34–40.

12. Воробьева, О. В. Паническое расстройство: подходы к диагностике и терапии / О. В. Воробьева // Избранные лекции по неврологии. – М : Эйдос Медиа. – 2006. – С. 244–264.

13. Воробьева, О. В. Альпразолам (кассадан) в терапии панических расстройств / О. В. Воробьева, Е. П. Петрова, Г. М. Дюкова, А. Б. Данилов // Журнал соц. и клин. психиатрии. – 1995. – Т. 5. – С. 103–107.

14. Воробьева, О. В. Лечение флуоксетином (прозак) панических расстройств / О. В. Воробьева, Б. А. Ханаев, А. В. Федотова // Тревога и обсессии. – М., 1998. – С. 327–328.

15. Горобец, Л. Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия / Л. Н. Горобец. – Москва : Медпрактика-М, 2007. – С. 27–40.

16. Данилов, Д. С. «Забытый» исследователями перициазин и его значение для современной клинической практики / Д. С. Данилов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2015. – № 1. – Р. 31–37.

17. Дедов, И. И. Биоритмы гормонов / И. И. Дедов, В. И. Дедов. – М. : Медицина, 1992. – 256 с.

18. Доровских, И. В. Оптимальный алгоритм амбулаторной терапии тревожно-фобических расстройств / И. В. Доровских, А. С. Заковряшин, Г. Ю. Мальцев // Военно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 328, № 5. – С. 46–48.

19. Дробижев, М. Ю. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: возможности выбора: комментарии к работам Thase и соавт. / М. Ю. Дробижев, А. А. Мухин // Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. – Москва : Научный центр психического здоровья РАМН, 2004. – Т 6, № 1. – С. 38–39.

20. Дюкова, Г. М. Вегетативные пароксизмы / Г. М. Дюкова // Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / под ред. А. М. Вейна. – М., 1998. – С. 121–170.

21. Еременко, В. В. Взаимосвязь между уровнем стрессоустойчивости и концентрацией эстрогенов в крови здоровой женщины / В. В. Еременко // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 167.
22. Житкова, Ю. В. Уровень пролактина у больных с вегетативными кризами : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Житкова Юлия Владимировна. – Казань. – 2004. – 20 с.
23. Калинин, В. В. Альпразолам и клоназепам при лечении панических расстройств / В. В. Калинин ; под ред. профессора Мосолова. – М. : Бином, 2002. – С. 445–450.
24. Калинин, В. В. Современная фармакотерапия тревожных состояний / В. В. Калинин // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С. Н. Мосолова. – М., 2002. – С. 409–431.
25. Калинин, В. В. Современные представления о феноменологии, патогенезе и терапии тревожных состояний / В. В. Калинин, М. А. Максимова // Соц. и клин. психиатрия. – 1993. – № 2. – С. 128–142.
26. Караваева, Т. А. Принципы и алгоритмы психотерапии тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств) / Т. А. Караваева, А. В. Васильева, С. В. Полторацкая // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2016. – № 4. – С. 42–51.
27. Клинические рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом / Министерство здравоохранения РФ. – Москва, 2013. – С. 6–19.
28. Колотилова, О. И. Дофаминергическая система мозга / О. И. Колотилова, И. И. Коренюк, Д. Р. Хусаинов, И. В. Черетаев // Вестник Брянского государственного университета. – 2014. – № 4. – С. 97–106.
29. Корабельникова, Е. А. Современный подход к диагностике и терапии панического расстройства / Е. А. Корабельникова // Поликлиника. Ревматология/Неврология. – 2016. – № 2, спец. выпуск. – С. 31–36.

30. Краснов, В. Н. Невротические, тревожные и стрессовые расстройства / В. Н. Краснов, Д. Ю. Вельтищев // Психиатрия : справочник практического врача / под ред. А. Г. Гофмана. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – С. 275–300.
31. Краснов, В. Н. Психиатрические расстройства в общей медицинской практике / В. Н. Краснов // Рос. мед. журн. – 2001. – № 25. – С. 1187–1191.
32. Краснов, В. Н. Расстройства аффективного спектра / В. Н. Краснов. – М. : Практическая медицина, 2011. – С. 156–160.
33. Краснов, В. Н. Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств / под ред. В. Н. Краснова, И. Я. Гуровича. – М., 2000. – С. 97–105.
34. Кредитор, Д. Паническое расстройство и коморбидные состояния / Д. Кредитор // Тревога и обсессии / под ред. А. Б. Смулевича. – М., 1998. – С. 66–75.
35. Кудрина, В. В. Некоторые подходы к комплексной терапии панического расстройства / В. В. Кудрина // Медицина и образование в Сибири. – 2008. – № 4. – С. 6.
36. Кустаров, В. Н. Психосоматические соотношения у женщин перименопаузального возраста / В. Н. Кустаров, И. И. Черниченко, В. А. Губин // Рос. психиатр, журн. – 2005. – № 4. – С. 12–17.
37. Лычкова, А. Э. Пролактин и серотонин / А. Э. Лычкова, А. М. Пузиков // Вестник РАМН. – 2014. – № 1–2. – С. 38–45.
38. Международная классификация болезней (10-й пересмотр) // Классификация психических и поведенческих расстройств. – СПб., 1994. – 303 с.
39. Морозов, П. В. Пароксетин (паксил) в клинической практике (обзор литературы) / П. В. Морозов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – № 5. – С. 168–172.
40. Мосолов, С. Н. Биологические методы терапии психических расстройств: доказательная медицина – клинической практике / под ред. С. Н. Мосолова. – М. : Социально-политическая мысль, 2012. – С. 653–657.
41. Мосолов, С. Н. Клиническое применение антидепрессантов / С. Н. Мосолов. – СПб. : МИА, 1995. – 568 с.

42. Мосолов, С. Н. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия / С. Н. Мосолов. – М. : Артинфо Пабблишинг, 2007. – 63 с.
43. Мосолов, С. Н. Эффективность и переносимость препарата паксил при терапии панического расстройства: российское мультицентровое исследование / С. Н. Мосолов, А. Б. Смулевич, Ю. Л. Нуллер, В. С. Григорьевских [и др.] // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С. Н. Мосолова. – М., 2002. – С. 451–468.
44. Нуллер, Ю. Л. Тревога и ее терапия / Ю. Л. Нуллер // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 46–48.
45. Окладников, В. И. Секунда. Личностные особенности в механизмах патогенеза панического расстройства / В. И. Окладников, Ю. И. Васильев // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 24–27.
46. Огороков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. Огороков. – М. . Медицинская литература, 2008. – Том 2. – С. 355–422.
47. Попова, Е. В. Влияние пролактина на иммунитет при стрессе / Е. В. Попова, А. А. Тиньков, А. А. Никоноров [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 1. – С. 14–19.
48. Потанин, С. С. Алгоритм биологической терапии панического расстройства / С. С. Потанин, А. А. Бебуришвили, М. В. Гантман [и др.] // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – № 3. – С. 33–43.
49. Раевский К. С. Антидепрессанты: нейрохимические аспекты механизма действия / К. С. Раевский // Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. – 2001. – № 5. – С. 162–166.
50. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Ребров. – Москва : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
51. Хасанова, Д. Р. Некоторые особенности секреции пролактина у больных с паническими атаками различной тяжести / Д. Р. Хасанов, Г. Р. Вагапова, Ю. В. Житкова, Ф. А. Абдулхаев [и др.] // Неврол. вестник. – 2004. – Т. 36, № 1–2. – С. 53–58.

52. Хаспекова, Н. Б. Регуляция вариативности ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга : дис. ...д-ра. мед. наук : 03.00.13 / Хаспекова Нина Борисовна. – М., 1996. – 217 с.

53. Цыганков, Д. Б. Трудовая дезадаптация больных паническим расстройством и агорафобией / Д. Б. Цыганков, Д. А. Терехова, Э. Г. Агасарян // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 4. – С. 59–62.

54. Юров, И. Е. Панические расстройства у лиц молодого возраста клинико–психологические, гемодинамические и патобиологические аспекты : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.18 / И. Е. Юров. – Тверь, 2000. – 24 с.

55. Abrams, J. K. Serotonergic systems associated with arousal and vigilance behaviors following administration of anxiogenic drugs / J. K. Abrams, P. L. Johnson, A. Hay-Schmidt [et al.] // *Neuroscience*. – 2005. – N 133. – P. 983–997.

56. Alonso, J. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project / J. Alonso, M. C. Angermeyer, S. Bernert [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2004. – Suppl. 420. – P. 21–27.

57. Alsene, K. Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety / K. Alsene, J. Deckert, P. Sand de Wit // *Neuropsychopharmacology*. – 2003. – N 28. – P. 1694–1702.

58. Amaral, J. M. The carbon dioxide challenge test in panic disorder: a systematic review of preclinical and clinical research / J. M. Amaral, P. T. Spadaro, V. M. Pereira [et al.] // *Rev. Bras. Psiquiatr.* – 2013. – N 35. – P. 318–331.

59. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. – 3th ed. – Washington, DC : APA Press, 1980.

60. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. – 4th ed. Text Revision. – Washington, DC : APA Press, 2000.

61. American psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. – 5th ed. (DSM-V). – APA, 2013.

62. American Psychiatric Association: Treatment of Patients with Panic Disorder. – 2 ed. – Washington : APA, 2009.

63. Amore, M. Panic disorder. A long-term treatment study: fluoxetine vs imipramine / M. Amore, K. Magnani, M. Cerisoli [et al.] // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* – 1999. – Vol. 14. – P. 429–434.

64. Andersohn, F. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus / F. Andersohn, R. Schade, S. Suissa, E. Garbe // *Am. J. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 166. – P. 591–598.

65. Anderson, I. M. Clomipramine enhances prolactin and growth hormone responses to L-tryptophan / I. M. Anderson, P. J. Cowen // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 1986. – Vol. 89, N 1. – P. 131–133.

66. Andlin-Sobocki, P. Cost of anxiety in Europe / P. Andlin-Sobocki, H. U. Wittchen // *Eur. J. Neurol.* – 2005. – Vol. 12. – P. 39–44.

67. Angst, J. Panic disorder: history and epidemiology / J. Angst // *Eur. Psychiatry.* – 1998. – N 13, suppl 2. – P. 51–55.

68. Asnis, G. M. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients / G. M. Asnis, F. A. Hameedi, A. W. Goddard [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1–14.

69. Atlantis, E. Diabetes incidence associated with depression and antidepressants in the Melbourne Longitudinal Studies on Healthy Ageing: MELSHA / E. Atlantis, C. Browning, J. Sims, H. Kendig // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 25. – P. 688–696.

70. Atterwill, C. K. Secretion of TSH and thyroid hormones following treatment of rats with desipramine or ECS / C. K. Atterwill, L. C. Catto, T. A. Dickens [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 1988. – N 92. – P. 671.

71. Bailey, J. E. Does the brain noradrenaline network mediate the effects of the CO₂ challenge? / J. E. Bailey, S. V. Argyropoulos, S. L. Lightman, D. J. Nutt // *J. Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 17. – P. 252–259.

72. Bakker, A. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder / A. Bakker, R. van Dyck, P. van Dyck // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60. – P. 831–838.

73. Bandelow, B. Panic disorder and agoraphobia: Oxford Psychiatry Library / B. Bandelow, K. Domschke, D. Baldwin. – Oxford : Oxford University Press, 2013. – 80 p.

74. Bandelow, B. Drug treatment for panic disorder / B. Bandelow, H. Kaiya // International Congress Series. – 2006. – Vol. 1287. – P. 288–292.

75. Bandelow, B. Sertraline and exposure therapy in social phobia / B. Bandelow // Br. J. Psychiatry. – 2004. – Vol. 184. – P. 271.

76. Bandelow, B. Salivary cortisol in panic attacks / B. Bandelow, D. Wedekind, J. Pauls [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 2000. – Vol. 157. – P. 454–456.

77. Bandelow, B. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety / B. Bandelow, J. Zohar, E. Hollander [et al.] // The World Journal of Biological Psychiatry. – 2008. – Vol. 9, N 4. – P. 248–312.

78. Batelaan, N. Economic costs of full-blown and subthreshold panic disorder / N. Batelaan, F. Smit, R. de Graaf [et al.] // Journal of affective disorders. – 2007. – Vol. 104, N 1. – P. 127–136.

79. Baumgartner, A. Chronic desipramine treatment enhances thyroxine deiodination in rat brain / A. Baumgartner, A. Campos-Barros // Psychiatr. Res. – 1990. – Vol. 34. – P. 217–219.

80. Baxter, A. J. The global burden of anxiety disorders in 2010 / A. J. Baxter, T. Vos, K. M. Scott, A. J. Ferrari // Psychological Medicine. – 2014. – N 44 (11). – P. 2363–2374.

81. Belli, H. Duloxetine-related galactorrhea and restless legs syndrome: a case report / H. Belli, M. Akbudak, C. Ural // Psychiatr. Danub. – 2013, Sep. – N 25 (3). – P. 266–267.

82. Bhattacharjee, S. Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis / S. Bhattacharjee, R. Bhattacharya, G. A. Kelley // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2013. – Vol. 29 (4). – P. 273–284.

83. Bhattacharya, R. Use of antidepressants and statins and short-term risk of new-onset diabetes among high risk adults / R. Bhattacharya, M. Ajmera, S. Bhattacharjee, U. Sambamoorthi // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2014. – Vol. 105 (2). – P. 251–260.

84. Biederman, J. Effects of parental anxiety disorders in children at high risk for panic disorder: a controlled study / J. Biederman, C. Petty, S. V. Faraone, A. Henin // J. Affect. Disord. – 2006. – V. 94, N 1–3. – P. 191–197.

85. Bienvenu, O. G. Agoraphobia in adults: incidence and longitudinal relationship with panic / O. G. Bienvenu, C. U. Onyike, M. B. Stein [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 188. – P. 432–438.

86. Bigal, M. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine / M. Bigal, J. N. Liberman, R. Lipton // *Neurology.* – 2006. – N 67. – P. 246–251.

87. Bisaga, A. Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder / A. Bisaga, J. L. Katz, A. Antonini [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 1998, Sep. – N 155 (9). – P. 178–183.

88. Blaya, C. The efficacy of milnacipran in panic disorder: an open trial / C. Blaya, A. C. Seganfredo, M. Dornelles [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 153–158.

89. Blumenthal, S. R. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use / S. R. Blumenthal, V. M. Castro, C. C. Clements [et al.] // *JAMA Psychiatry.* – 2014. – Vol. 71 (8). – P. 889–895.

90. Boshuisen, M. L. The effect of mirtazapine in panic disorder: an open-label pilot study with a single-blind placebo run-in period / M. L. Boshuisen, B. R. Slaap, E. D. Vester-Blokland, J. A. den Boer // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2001. – N 16. – P. 363–368.

91. Bourin, M. Cholecystokinin as a target for neuropsychiatric drugs / M. Bourin // *Drug News Perspect.* – 1998, Aug. – N 11 (6). – P. 342–349.

92. Bradwejn, J. Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder: clinical and behavioral findings / J. Bradwejn, D. Koszycki, C. Shriqui // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1991. – N 48. – P. 603–610.

93. Bradwejn, J. Replication of action of cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder: clinical and behavioral findings / J. Bradwejn, D. Koszycki, R. Payeur, M. Bourin [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 1992. – N 149. – P. 962–964.

94. Brady, K. T. The thyroid axis and desipramine treatment in depression / K. T. Brady, R. F. Anton // *Biol. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 25. – P. 703–709.

95. Brady, K. Substance use disorders and anxiety: a treatment challenge for social workers / K. Brady, L. Haynes, K. Hartwell, T. Killeen // *Social Work in Public Health.* – 2013. – V. 28, N 3–4. – P. 407–423.

96. Bronzo, M. R. Galactorrhea induced by sertraline / M. R. Bronzo, S. M. Stahl // *Am. J. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 150, N 8. – P. 1269–1270.

97. Brown, L. C. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression / L. C. Brown, S. R. Majumdar, J. A. Johnson // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 79. – P. 61–67.

98. Carli, V. M. Mirtazapine in the treatment of panic disorder / V. Carli, M. Sarchiapone, L. Romano // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2002. – N 59. – P. 661–662.

99. Carr, D. B. Neuroendocrine correlates of lactate-induced anxiety and their response to chronic alprazolam therapy / D. B. Carr, D. V. Sheehan, O. S. Surman, J. H. Coleman // *Am. J. Psychiatry.* – 1986. – Vol. 143. – P. 483–494.

100. Chang, K. J. Effect of Psychotropic Drugs on Development of Diabetes Mellitus in Patients With Alzheimer's Disease / K. J. Chang, C. H. Hong, Y. Lee, K. S. Lee [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94 (23). – P. e919.

101. Charney, D. S. Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors / D. S. Charney // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2003. – N 417. – P. 38–50.

102. Charney, D. S. Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder patients / D. S. Charney, S. W. Woods [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1992. – N 86 (4). – P. 273–282.

103. Charney, D. S. Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders / D. S. Charney, G. R. Heninger, P. I. Jatlow // *Arch. Gen Psychiatry.* – 1985. – N 42. – P. 233–243.

104. Charney, D. S. Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks / D. S. Charney, S. W. Woods, W. K. Goodman, G. R. Heninger // *Am. J. Psychiatry.* – 1987. – N 144. – P. 1030–1036.

105. Chen, Y. H. An increased risk of stroke among panic disorder patients: a 3-year follow-up study / Y. H. Chen, C. J. Hu, H. C. Lee [et al.] // *The Canadian Journal of Psychiatry.* – 2010. – Vol. 55, N 1. – P. 43–49.

106. Coker, F. Antidepressant-induced hyperprolactinaemia: incidence, mechanisms and management / F. Coker, D. Taylor // *CNS Drugs.* – 2010. – N 24 (7). – P. 563–574.

107. Combs, H. Anxiety disorders in primary care / H. Combs, J. Markman // *Med. Clin. North. Am.* – 2014. – Vol. 98, N 5. – P. 1007–1023.

108. Comby, F. Spectroscopic analysis of charge transfer complex formation between neuroleptics and iodine / F. Comby, A. C. Jambut-Absil, J. Buxeraud [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 1989. – Vol. 37, N 1. – P. 151–154.

109. Coplan, J. D. Lydiard R. B. Brain Circuits in Panic Disorder / J. D. Coplan, R. B. Lydiard // *Biol. Psychiatry.* – 1998, Dec 15. – N 44 (12). – P. 1264–1276.

110. Cosci, F. The psychological development of panic disorder: implications for neurobiology and treatment / F. Cosci // *Rev. Bras. Psiquiatr.* – 2012. – N 34. – P. 9–31.

111. Cosci, F. Alcohol use disorders and panic disorder: a review of the evidence of a direct relationship / F. Cosci, K. R. Schruers, K. Abrams, E. J. Griez // *J. Clin. Psychiatry.* – 2007, Jun. – N 68 (6). – P. 874–880.

112. Cover, K. K. Mechanisms of estradiol in fear circuitry: implications for sex differences in psychopathology / K. K. Cover, L. Y. Maeng, K. Lebrón-Milad, M. R. Milad // *Transl. Psychiatry.* – 2014. – N 4 (8). – P. e422.

113. Craske, M. G. Panic disorder: a review of DSM-IV panic disorder and proposals for DSM-V / M. G. Craske, K. Kircanski, A. Epstein [et al.] // *Depress. Anxiety.* – 2010. – N 27. – P. 93–112.

114. Daffner-Bugia, C. The neuroendocrine effects of venlafaxine in healthy subject / C. Daffner-Bugia, G. Laakmann, U. Voberholzer [et al.] // *Hum. Psychopharmacol.* – 1996. – Vol. 11. – P. 1–9.

115. Daphne, J. Panic disorder, cardiac diagnosis and emergency department utilization in an epidemiologic community sample / J. Daphne, M. D. Korczak, I. Benjamin, M. D. Goldstein [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2007. – Vol. 29, N 4. – P. 335–339.

116. De Carvalho, G. A. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function / G. A. De Carvalho, S. C. Bahls, A. Boeving [et al.] // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19, N 7. – P. 691–697.

117. Deakin, J. F. W. 5-HT and mechanisms of defence / J. F. W. Deakin, F. G. Graeff // *Journal of Psychopharmacology.* – 1991. – N 5. – P. 305–315.

118. Deckert, J. Excess of high activity monoamine oxidase: a gene promoter alleles in female patients with panic disorder / J. Deckert, M. Catalano, Y. V. Syagailo, M. Bosi [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 1999. – N 8. – P. 621–624.

119. Derijks, H. J. The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports / H. J. Derijks, R. H. B. Meyboom, E. R. Heerdink [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 64. – P. 531–538.

120. Deuschle, M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults / M. Deuschle // *Curr. Opin. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 26. – P. 60–65.

121. Dhillon, S. Эсциталопрам. Обзор по применению препарата при лечении тревожных расстройств (часть I) / S. Dhillon, L. J. Scott, G. L. Plosker // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2007. – Т. 3, № 9. – С. 63–67.

122. Diaconu, G. Panic disorder and suicidality: is comorbidity with depression the key? / G. Diaconu, G. Turecki // *J. Affect. Disord.* – 2007. – V. 04, N 1–3. – P. 203–209.

123. Dieudonnu, M. N. Evidence for functional estrogen receptors alpha and beta in human adipose cells: regional specificities and regulation by estrogens / M. N. Dieudonnu, M. C. Leneveu, Y. Giudicelli [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. 655–661.

124. Diler, R. S. Panic disorder in children and adolescents / R. S. Diler // *Yonsei Medical J.* – 2003. – N 44 (1). – P. 174–179.

125. Domschke, K. Meta-analysis of COMT val158met in panic disorder: ethnic heterogeneity and gender specificity / K. Domschke, J. Deckert, M. C. O'Donovan, S. J. Glatt // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2007. – N 144B (5). – P. 667–673.

126. Domschke, K. Association of the functional V158M catechol-O-methyl-transferase polymorphism with panic disorder in women / K. Domschke, C. M. Freitag, G. Kuhlenbäumer [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – N 7. – P. 183–188.

127. Donner, N. C. Elevated tph2 mRNA expression in a rat model of chronic anxiety / N. C. Donner, P. L. Johnson, S. D. Fitz [et al.] // *Depress. Anxiety.* – 2012. – N 29. – P. 307–319.

128. Dugan, S. E. Duloxetine: a dual reuptake inhibitor / S. E. Dugan, M. A. Fuller // *Ann. Pharmacother.* – 2004. – N 38. – P. 2078–2085.

129. Egberts, A. C. Nonpuerperal lactacion associated with antidepressant drug use / A. C. Egberts, R. H. Meyboom, F. H. De Koning [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 44, N 3. – P. 277–281.

130. Ehlers, A. The psychophysiological model of panic attacks / A. Ehlers, J. Margraf, M. G. Emmelkamp [et al.] // *Fresh perspectives on anxiety disorders.* – 1989. – P. 1–29.

131. Eker, S. S. Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder / S. S. Eker, C. Akkaya, A. Sarandol [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 32, N 4. – P. 955–961.

132. Emiliano, A. B. From galactorrhea to osteopenia: rethinking serotonin-prolactin interactions / J. L. Fudge, A. B. Emiliano // *Neuropsychopharmacology.* – 2004. – Vol. 29, N 5. – P. 833–846.

133. Fatimi, J. Synthesis and antithyroid activity of 1,4,5-trialkyl 2-thioimidazole derivatives / J. Fatimi, J. F. Lagorce, M. L. Chabernaud [et al.] // *Farmacology.* – 1994. – Vol. 49, N 4. – P. 253–257.

134. Fava, G. A. Prolactin, cortisol, and antidepressant treatment / G. A. Fava, J. Lisansky, M. T. Buckman [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 1988. – Vol. 145, N 3. – P. 358–360.

135. Feinstein, J. S. Fear and panic in humans with bilateral amygdala damage / J. S. Feinstein, C. Buzza, R. Hurlemann, R. L. Follmer // *Nat. Neurosci.* – 2013. – N 16 (3). – P. 270–272.

136. Ferguson, J. M. Relapse prevention of panic disorder in adult outpatient responders to treatment with venlafaxine extended release / J. M. Ferguson, A. Khan, R. Mangano [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68. – P. 58–68.

137. Flint, A. J. Neurohormonal responses to cholecystikinin tetrapeptide: a comparison of younger and older healthy subjects / A. J. Flint, D. Koszycki, J. Bradwejn, F. J. Vaccarino // *Psychoneuroendocrinol.* – 2000. – Vol. 25. – P. 633–647.

138. Friedman, B. H. Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability / B. H. Friedman, J. F. Thayer // *J. Psychosom.* – 1998. – Vol. 44, N 1. – P. 133–151.

139. Fyer, A. J. The DSM-IV panic disorder field trial: panic attack frequency and functional disability / A. J. Fyer, W. Katon, M. Hollifield, H. Rassnick [et al.] // *Anxiety*. – 1996. – N 2. – P. 157–166.

140. Gambi, F. D. Effect of mirtazapine on thyroid hormones in adult patients with major depression / F. Gambi, D. De Berardis, G. Sepede // *Int. J. Immunopathol Pharmacol.* – 2005. – Vol. 18, N 4. – P. 737–744.

141. Garakani, A. Comorbidity of irritable bowel syndrome in psychiatric patients: a review / A. Garakani, T. Win // *Am. J. Ther.* – 2003. – N 10 (1). – P. 61–67.

142. Gili, M. Comorbidity between common mental disorders and chronic somatic diseases in primary care patients / M. Gili, A. Comas, M. García-García [et al.] // *Gen. Hosp. Psychiatry*. – 2010, May-Jun. – N 32 (3). – P. 240–245.

143. Gitlin, M. Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors / M. Gitlin, L. L. Altshuler, M. A. Frye // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2004. – Vol. 29, N 5. – P. 383–386.

144. Goldstein R. B. Psychiatric disorders in relatives of probands with panic disorder and/or major depression / R. B. Goldstein, M. M. Weissman, P. B. Adams, E. Horwath [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1994. – N 51. – P. 383–394.

145. Goldstein R. B. Familial aggregation and phenomenology of ‘early’-onset (at or before age 20 years) panic disorder / R. B. Goldstein, P. J. Wickramaratne, E. Horwath, M. M. Weissman // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1997. – N 54. – P. 271–278.

146. Goodman, W. K. M-Chlorophenylpiperazine in patients-with obsessive-compulsive disorder: absence of symptom exacerbation / W. K. Goodman, C. J. McDougle [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 1995. – N 3. – P. 138–149.

147. Goodwin, R. D. Alcohol use disorders in relatives of patients with panic disorder / R. D. Goodwin, J. D. Lipsitz, T. F. Chapman [et al.] // *Comprehensive Psychiatry*. – 2006. – Vol. 47, N 2. – P. 88–90.

148. Goodwin, R. D. Anxiety disorders and drug dependence: evidence on sequence and specificity among adults / R. D. Goodwin, D. J. Stein // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2013. – N 67. – P. 167–173.

149. Goodwin, R. D. The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe / R. D. Goodwin, C. Faravelli, S. Rosi [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2005. – N 15. – P. 435–443.
150. Gorman, J. M. The biology of panic attacks / J. M. Gorman // *Clin. Neuropharmacol.* – 1992. – N 15 (1). – P. 17A.
151. Gorman J. M. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised / J. M. Gorman, J. M. Kent [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – N 157 (4). – P. 493–505.
152. Gorman J. M. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder / J. M. Gorman, M. R. Liebowitz [et al.] // *Am. XPsychiatry.* – 1989. – N 146 (2). – P. 148–161.
153. Gorman J. M. Response to hyperventilation in a group of patients with panic disorder / J. M. Gorman, J. Askanazi, M. R. Liebowitz, A. J. Fyer // *Am. J. Psychiatry.* – 1984. – N 141. – P. 857–861.
154. Graeff, F. G. Does the panic attack activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? / J. M. Gorman, C. Garcia-Leal, C. M. Del-Ben, F. S. Guimarães // *An. Acad. Bras. Cienc.* – 2005, Sep. – N 77 (3). – P. 477–491. – Epub 2005 Aug 24. – Review.
155. Graeff, F. G. Dual role of 5-HT in defense and anxiety / F. G. Graeff, M. B. Viana, P. O. Mora // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 1997 Nov. – N 21 (6). – P. 791–799. – Review.
156. Graeff, F. G. Serotonin, the periaqueductal gray and panic / F. G. Graeff // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 2004. – N 28. – P. 239–259.
157. Graeff, F. G. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression / F. G. Graeff, F. S. Guimaraes, T. G. De Andrade, J. F. Deakin // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1996. – N 54 – P. 129–141.
158. Griez, E. J. Experimental pathophysiology of panic / E. J. Griez, K. R. Schruers // *J. Psychosom.* – 1998. – Res 45. – P. 493–503.
159. Grigoriadis, S. Role of estrogen in the treatment of depression / S. Grigoriadis, S. H. Kennedy // *Am. J. Therapeutics.* – 2002. – Vol. 9. – P. 503–509.
160. Halbreich, U. Sex hormones and affectiv disorders in women / U. Halbreich // *WPA Bulletin on Depression.* – 1999. – Vol. 17. – P. 6–9.

161. Hamilton, M. A rating scale for depression / M. Hamilton // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – P. 56–62.
162. Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating / M. Hamilton // *Br. J. Med. Psychol.* – 1959. – Vol. 32. – P. 50–55.
163. Hamilton, S. P. Evidence for a susceptibility locus for panic disorder near the catechol-O-methyltransferase gene on chromosome 22 / S. P. Hamilton, S. L. Slager, G. A. Heiman [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2002. – N 51. – P. 591–601.
164. Hennings, J. M. Glucose metabolism and antidepressant medication / J. M. Hennings, L. Schaaf, S. Fulda // *Curr. Pharm. Des.* – 2012. – Vol. 18. – P. 5900–5919.
165. Hettema, J. M. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders / J. M. Hettema, M. C. Neale, K. S. Kendler // *Am. J. Psychiatry*. – 2001. – N 158. – P. 1568–1578.
166. Hettema, J. M. The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women / J. M. Hettema, C. A. Prescott, J. M. Myers [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2005. – N 62. – P. 182–189.
167. Himmerich, H. Early prediction of changes in weight during six weeks of treatment with antidepressants / H. Himmerich, A. Schuld, M. Haack [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* – 2004. – Vol. 38. – P. 485–489.
168. Himmerich, H. Ghrelin plasma levels during psychopharmacological treatment / H. Himmerich, S. Fulda, H. E. Kunzel [et al.] // *Neuropsychobiology*. – 2005. – Vol. 52. – P. 11–16.
169. Hoffman, E. J. Anxiety disorders: a comprehensive review of pharmacotherapies / E. J. Hoffman, S. J. Mathew // *Mt. Sinai. J. Med.* – 2008. – Vol. 75. – P. 248–262.
170. Hollander, E. Cortisol and sodium lactate-induced panic / E. Hollander, M. R. Liebowitz, J. M. Gorman [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1989. – Vol. 46. – P. 135–140.
171. Horwath, E. Is the comorbidity between social phobia and panic disorder due to familial cotransmission or other factors? / E. Horwath, S. I. Wolk, R. B. Goldstein [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1995. – N 52. – P. 574–582.

172. Joanna, J. Correlates of alcohol use among anxious and depressed primary care patients / J. Joanna, M. A. Arch, G. Michelle [et al.] // *General Hospital Psychiatry*. – 2006. – Vol. 28, N 1. – P. 37–42.

173. Joffe, R. T. The effects of tricyclic antidepressants on basal thyroid hormone levels in depressed patients / R. T. Joffe, W. Singer // *Pharmacopsychiatry*. – 1990. – Vol. 23. – P. 67–69.

174. Joffe, R. T. Thyroid hormones, the brain, and affective disorders / R. T. Joffe, S. T. Sokolov // *J. Crit. Rev. Neurobiol.* – 1994. – Vol. 8, N 2. – P. 45–63.

175. Johan, A. Serotonergic drugs in the treatment of depressive and anxiety disorders / A. Johan, Den Boer, J. Bosker Fokko, R. Slaap Bernhard // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. – 2000. – Vol. 15, N 5. – P. 315–336.

176. Johnson, P. L. Acute hypercarbic gas exposure reveals functionally distinct subpopulations of serotonergic neurons in rats / P. L. Johnson, J. H. Hollis, R. Moratalla [et al.] // *J. Psychopharmacol.* – 2005. – N 19. – P. 327–341.

177. Johnson, P. L. Disruption of GABAergic tone in the dorsomedial hypothalamus attenuates responses in a subset of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus following lactate-induced panic / P. L. Johnson, C. A. Lowry, W. Truitt, A. Shekhar // *J. Psychopharmacol.* – 2008. – N 22. – P. 642–645.

178. Johnson, P. L. Angiotensin II's role in sodium lactate-induced panic-like responses in rats with repeated urocortin 1 injections into the basolateral amygdala: Amygdalar angiotensin receptors and panic / P. L. Johnson, T. J. Sajdyk, S. D. Fitz [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2013. – N 44C. – P. 248–256.

179. Johnson, P. L. Neural pathways underlying lactate-induced panic / P. L. Johnson, W. A. Truitt, S. D. Fitz [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2007. – N 33. – P. 2093–2107.

180. Kaabi, B. Genome scan for loci predisposing to anxiety disorders using a novel multivariate approach: strong evidence for a chromosome 4 risk locus / B. Kaabi, J. Gelernter, J. Woods [et al.] // *Am. J. Hum Genet.* – 2006. – N 78. – P. 543–553.

181. Kampman, M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of adjunctive paroxetine in panic disorder patients unsuccessfully treated with

cognitive-behavioral therapy alone / M. Kampman, G. P. Keijser, C. A. Hoogduin, G. J. Hendriks // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002, Sep. – N 63 (9). – P. 772–777.

182. Katon, W. J. Cost-effectiveness and cost offset of a collaborative care intervention for primary care patients with panic disorder / W. J. Katon, P. Roy-Byrne [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2002. – N 59 (12). – P. 1098–1104.

183. Kecskes, I. Gender differences in panic disorder symptoms and illicit drug use among young people in Hungary / I. Kecskes, Z. Rihmer [et al.] // *Eur. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 17, N 1. – P. 29–32.

184. Keller, M. - P. B. The lifelong course of social anxiety disorder: a clinical perspective / M. - P. B. Keller // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 2003. – N 417. – P. 85–94.

185. Kellner, M. Influence of clonidine on psychopathological, endocrine and respiratory effects of cholecystokinin tetrapeptide in patients with panic disorder / M. Kellner, A. Yassouridis, H. Jahn, K. Wiedemann // *Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 133. – P. 55–61.

186. Kelly, M. M. Sex differences in response to a panicogenic challenge procedure: an experimental evaluation of panic: vulnerability in a non-clinical sample / M. M. Kelly, J. P. Forsyth, M. Karekla // *Behav. Res. Ther.* – 2006. – Vol. 44, N 10. – P. 1421–1430.

187. Kessler, R. C. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication / R. C. Kessler, W. T. Chiu, R. Jin [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 2006. – Vol. 63. – P. 415–424.

188. Kessler, R. C. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States / R. C. Kessler, M. Petukhova, N. A. Sampson [et al.] // *International Journal of Methods in Psychiatric Research.* – 2012. – Vol. 21, N 3. – P. 169–184.

189. Khoza, S. Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports / S. Khoza, J. C. Barner // *Int. J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 33. – P. 484–492.

190. Khoza, S. Use of antidepressant agents and the risk of type 2 diabetes / S. Khoza, J. C. Barner, T. M. Bohman [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 68. – P. 1295–1302.

191. Kikuchi, M. Relationship between anxiety and thyroid function in patients with panic disorder / M. Kikuchi, R. Komuro, H. Oka [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2005. – N 29 (1). – P. 77–81.

192. Kim, S. Serum prolactin and macroprolactin levels among outpatients with major depressive disorder following the administration of selective serotonin-reuptake inhibitors: a cross-sectional pilot study / S. Kim, Y. M. Park // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 12. – P. e82749.

193. Kirsh, K. L. Difficulties in screening for adjustment disorder. Part I. Use of existing screening instruments in cancer patients undergoing bone marrow transplantation / K. L. Kirsh, J. H. McGrew, M. Dugan, S. D. Passik // *Palliat. Supp. Care.* – 2004. – Vol. 2, N 1. – P. 23–31.

194. Kivimäki, M. Antidepressant medication use and risk of hyperglycemia and diabetes mellitus: a noncausal association? / M. Kivimäki, G. D. Batty, M. Jokela [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 70. – P. 978–984.

195. Kivimäki, M. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a populationbased study / M. Kivimäki, M. Hamer, G. D. Batty [et al.] // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33. – P. 2611–2616.

196. Kivimäki, M. Antidepressant use before and after the diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal modeling study / M. Kivimäki, A. G. Tabak, D. A. Lawlor [et al.] // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33. – P. 1471–1476.

197. Kjernisted, K. Venlafaxine extended release (XR) in the treatment of panic disorder / K. Kjernisted, D. McIntosh // *Ther. Clin. Risk. Manag.* – 2007. – Vol. 3. – P. 59–69.

198. Klein, D. F. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: an integrative hypothesis / D. F. Klein // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1993. – N 50 (4). – P. 306–317.

199. Klein, D. F. Testing the suffocation false alarm theory of panic disorder / D. F. Klein // *Anxiety.* – 1994. – N 1. – P. 1–7.

200. Klein, D. F. The delineation of two drug-responsive anxiety syndromes / D. F. Klein // *Psychopharmacologia.* – 1964. – N 5. – P. 397–408.

201. Klein, D. F. The utility of the panic disorder concept / D. F. Klein, H. M. Klein // *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci.* – 1989. – V. 238, N 5–6. – P. 268–279.
202. Klein, D. F. Panic and avoidance in agoraphobia / D. F. Klein, D. Ross, P. Cochen // *Arch. Gen. Psychiat.* – 1987. – Vol. 44. – P. 377–385.
203. Kloiber, S. Overweight and obesity affect treatment response in major depression / S. Kloiber, M. Ising, S. Reppermund [et al.] // *Biol. Psychiatry* – 2007. – Vol. 62. – P. 321–326.
204. Kohler, C. Identification of serotonin and non-serotonin-containing neurons of the mid-brain raphe projecting to the entorhinal area and the hippocampal formation: a combined immunohistochemical and fluorescent retrograde tracing study in the rat brain / C. Kohler, H. Steinbusch // *Neuroscience*. – 1982. – N 7. – P. 951–975.
205. Kulkarni, J. Women's mental health: an overview / J. Kulkarni // *Women's Health Medicine*. – 2006. – Vol. 3, N 2. – P. 55–58.
206. Laakman, G. Mirtazapine: an inhibitor of cortisol secretion that does not influence growth hormone and prolactin secretion / G. Laakman, C. Schule, T. Baghai [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 101–103.
207. Lecrubier, Y. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder: collaborative paroxetine panic study investigators / Y. Lecrubier, A. Bakker, G. Dunbar // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1997. – Vol. 95. – P. 145–152.
208. Lenze, E. J. Comorbid anxiety disorders in depressed elderly patients / E. J. Lenze, B. H. Mulsant [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2000. – N 157 (5). – P. 722–728.
209. Lepine, J. P. The epidemiology of anxiety disorders: prevalence and societal costs / J. P. Lepine // *S. Clin. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63, suppl. 14. – P. 4–8.
210. Ley, R. The many faces of pain: psychological and physiological differences among three types of panic attacks / R. Ley // *Behav. Res. Ther.* – 1992. – Vol. 30, N 4. – P. 347–357.
211. Ley, R. Agoraphobia, the panic attack and the hyperventilation syndrome / R. Ley // *Behav. Res. Ther.* – 1985. – N 23. – P. 79–81.
212. Ley, R. Dyspneic-fear and catastrophic cognitions in hyperventilatory panic attacks / R. Ley // *Behav. Res. Ther.* – 1989. – N 27. – P. 549–554.

213. Lin, C. H. Both body weight and BMI predicts improvement in symptom and functioning for patients with major depressive disorder / C. H. Lin, C. C. Chen, J. Wong [et al.] // *Journal of affective disorders*. – 2014. – Vol. 161. – P. 123–126.

214. Locke, A. B. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults / A. B. Locke, N. Kirst, C. G. Shultz // *Am. Fam. Physician*. – 2015. – Vol. 91, N 9. – P. 617–624.

215. Lonsdorf, T. B. The symptomatic profile of panic disorder is shaped by the 5-HTTLPR polymorphism / T. B. Lonsdorf, C. Rück, J. Bergström [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2009. – N 33. – P. 1479–1483.

216. Lowry, C. A. Identification of an immune-responsive mesolimbocortical serotonergic system: potential role in regulation of emotional behavior / C. A. Lowry, J. H. Hollis, B. Pan, L. R. Brunet [et al.] // *Neuroscience*. – 2007. – N 146. – P. 756–772.

217. MacGregor, E. A. Headache and hormone replacement therapy in the postmenopausal woman / E. A. MacGregor // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2009. – Vol. 11. – P. 10–17.

218. Madhusoodanan, S. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review / S. Madhusoodanan, S. Parida, C. Jimenez // *Hum. Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 281–297.

219. Mantzoros, C. S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence / C. S. Mantzoros // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130. – P. 671–680.

220. Maron, E. Associations between serotonin-related gene polymorphisms and panic disorder / E. Maron, A. Lang, G. Tasa [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2005. – N 8. – P. 261–266.

221. Maron, E. Association study of tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in panic disorder / E. Maron, I. Tõru, A. Must [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2007. – N 411. – P. 180–184.

222. Martin, P. The epidemiology of anxiety disorders: a review / P. Martin // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2003. – Vol. 5. – P. 281–298.

223. Martin, V. T. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis: part I / V. T. Martin, M. Behbehani // *Headache*. – 2006. – Vol. 46. – P. 3–23.

224. Martin, P. Thyroid function and reversal by antidepressant drugs of depressive-like behavior (escape deficits) in rats / P. Martin, J. Massol, J. P. Belon [et al.] // *Neuropsychobiology*. – 1987. – N 18. – P. 21–26.

225. Mason, J. W. A historical review of stress / J. W. Mason // *J. Hum. Stress*. – 1975. – Vol. 1. – P. 6–12.

226. Mather, A. A. Associations of obesity with psychiatric disorder and suicidal behaviours in a nationally representative sample / A. A. Mather, B. J. Cox, M. W. Enns, J. Sareen // *J. Psychosom. Res.* – 2009. – Vol. 66. – P. 277–285.

227. Mathias, C. J. Investigation of Autonomic Disorders / C. J. Mathias, R. Bannister // *Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system* / R. Bannister, C. J. Mathias, eds. – 3rd edition. – Oxford : Oxford University Press, 1992. – P. 255–290.

228. McCarthy, K. S. Twelve-month outcomes following successful panic-focused psychodynamic psychotherapy, cognitive-behavioral therapy, or applied relaxation training for panic disorder / K. S. McCarthy, D. L. Chambless, N. Solomonov [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2018, Sep 11. – N 79 (5). – PII 17m11807.

229. McEwen, B. S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance // *Brain Res.* – 2000. – Vol. 886. – P. 172–189.

230. McIntyre, R. S. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms / R. S. McIntyre, J. K. Soczynska, J. Z. Konarski, S. H. Kennedy // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2006, Jan. – N 5 (1). – P. 157–168.

231. Meltzer, H. Y. Effect of antidepressants on neuroendocrine axis in humans / H. Y. Meltzer, V. S. Fang, B. J. Tricou [et al.] // *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* – 1982. – Vol. 32. – P. 303–316.

232. Mendlewicz, J. Mendelbaum K. Minireview: molecular genetics in affective illness / J. Mendlewicz, S. Sevy // *Life Sci.* – 1993. – N 52. – P. 231–242.

233. Mendlowicz, M. V. Quality of life in individuals with anxiety disorders / M. V. Mendlowicz, M. B. Stein // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – N 157 (5). – P. 669–682.

234. Mezuk, B. Is ignorance bliss? Depression, antidepressants, and the diagnosis of prediabetes and type 2 diabetes / B. Mezuk, V. Johnson-Lawrence, H. Lee [et al.] // *Health Psychol.* – 2013. – Vol. 32. – P. 254–263.

235. Michelson, D. Efficacy of usual antidepressant dosing regimens of fluoxetine in panic disorder: randomised, placebo-controlled trial / D. Michelson, C. Allgulander, K. Dantendorfer [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 179. – P. 514–518.

236. Montaces-Rada, F. Venlafaxine, serotonin syndrome, and differential diagnoses / F. Montaces-Rada, J. Bilbao-Garay, M. T. De Lucas-Taracena, M. E. Ortiz-Ortiz // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2005. – N 25. – P. 101–102.

237. Moeller, O. Oral citalopram and reboxetine challenge tests before and after selective antidepressant treatment / O. Moeller, G. Hetzel, M. Rothermundt [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* – 2003. – Vol. 37, N 3. – P. 261–262.

238. Mondelli, V. Neuroendocrine effects of citalopram infusion in anorexia nervosa / V. Mondelli, L. Gianotti, A. Picu [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2006. – Vol. 31, N 10. – P. 1139–1148.

239. Morley, J. E. Neurotransmitter control of hypothalamic-pituitary-thyroid function in rats / J. E. Morley, G. L. Brammer, B. Sharp [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1981. – Vol. 70. – P. 263–271.

240. Moroz, G. Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages / G. Moroz, J. F. Rosenbaum // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60. – P. 604–612.

241. Nair, N. P. Comparison of fluvoxamine, imipramine, and placebo in the treatment of outpatients with panic disorder / N. P. Nair, D. Bakish, B. Saxena [et al.] // *Anxiety.* – 1996. – Vol. 2. – P. 192–198.

242. Nesse, R. M. Adrenergic function in patients with panic anxiety / R. M. Nesse, O. G. Cameron, G. C. Curtis [et al.] // *Arch. Gen Psychiatry.* – 1984. – N 41. – P. 771–776.

243. Nomura, M. Differential distribution of estrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta in the midbrain raphe nuclei and periaqueductal gray in male mouse: predominant

role of ER-beta in midbrain serotonergic systems / M. Nomura, K. T. Akama, S. E. Alves [et al.] // *Neuroscience*. – 2005. – N 130. – P. 445–456.

244. Noyes, R. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder / R. Noyes, G. D. Burrows, J. H. Reich [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 57. – P. 349–355.

245. Noyes, R. Jr. Comorbidity in generalized anxiety disorder / R. Noyes Jr. // *Psychiatr. Clin. North. Am.* – 2001. – N 24. – P. 41–55.

246. Nutt, D. J. Flumazenil provocation of panic attacks. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder / D. J. Nutt, P. Glue [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1990. – N 47 (10). – P. 917–925.

247. Okamura, F. Insulin resistance in patients with depression and its changes in the clinical course of depression: a report on three cases using the minimal model analysis / F. Okamura, A. Tashiro, A. Utsumi [et al.] // *Intern. Med.* – 1999. – Vol. 38. – P. 257–260.

248. Pan, A. of antidepressant medication and risk of type 2 diabetes: results from three cohorts of US adults / A. Pan, Q. Sun, O. I. Okereke [et al.] // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55. – P. 63–72.

249. Papakostas, G. I. Obesity among outpatients with major depressive disorder / G. I. Papakostas, T. Petersen, D. V. Iosifescu [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 8. – P. 59–63.

250. Park, Y. M. Serum Prolactin Levels in Patients with Major Depressive Disorder Receiving Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Monotherapy for 3 Months: Prospective Study / Y. M. Park // *Psychiatry Investig.* – 2017, May. – N 14 (3). – P. 368–371.

251. Paul, E. D. The Deakin/Graeff hypothesis: focus on serotonergic inhibition of panic / E. D. Paul [et al.] // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. – 2014. – N 46, pt. 3. – P. 379–396.

252. Pinar, M. Maprotiline induced weight gain in depressive disorder: changes in circulating ghrelin and adiponectin levels and insulin sensitivity / M. Pinar, M. Gulsun, I. Tasci [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 32. – P. 135–139.

253. Pitts, F. N. Jr. Lactate metabolism in anxiety neurosis / F. N. Pitts Jr., J. N. McClure Jr. // *New England Journal of Medicine*. – 1967. – N 277. – P. 1329–1336.

254. Player, M. S. Anxiety disorders, hypertension, and cardiovascular risk: a review / M. S. Player, L. E. Peterson // *Int. J. Psychiatry Med*. – 2011. – N 41(4). –P. 365–377.

255. Pollack, M. A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder / M. Pollack, R. Mangano, R. Entsuah [et al.] // *Psychopharmacology*. – 2007. – Vol. 194. – P. 233–242.

256. Pollack, M. H. WCA recommendations for the long-term treatment of panic disorder / M. H. Pollack, C. Allgulander, B. Bandelow [et al.] // *CNS Spectr*. – 2003. – Vol. 8. – P. 17–30.

257. Porrino, L. J. Brainstem innervation of prefrontal and anterior cingulate cortex in the rhesus monkey revealed by retrograde transport of HRP / L. J. Porrino, P. S. Goldman-Rakic // *J. Comp. Neurol*. – 1982. – N 205. – P. 63–76.

258. Preter, M. Panic, suffocation false alarms, separation anxiety and endogenous opioids / M. Preter, D. F. Klein // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2008. – N 32. – P. 603–612.

259. Pulkki-Reback, L. Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood: a prospective cohort study / L. Pulkki-Reback, M. Elovainio, M. Kivimki [et al.] // *Health Psychol*. – 2009. – Vol. 28. – P. 108–116.

260. Pyykkönen, A. J. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome is not explained by antidepressant medication: results from the PPP-Botnia Study / A. J. Pyykkönen, K. Räikkönen, T. Tuomi, J. G. Eriksson [et al.] // *Ann. Med*. – 2012. – Vol. 44. – P. 279–288.

261. Raeder, M. B. Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study / M. B. Raeder, I. Bjelland, V. S. Emil, V. M. Steen // *J. Clin. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67. – P. 1974–1982.

262. Rainey, J. M. A comparison of lactate and isoproterenol anxiety states / J. M. Rainey, R. B. Pohl, M. Williams [et al.] // *Psychopathology*. – 1984. – N 17, suppl. 1. – P. 74–82.

263. Rang, H. P. Dale M. M. Pharmacology / H. P. Rang, M. M. Dale. – 3rd ed. – Churchill Livingstone, 1995. – 855 p.

264. Rapaport, M. H. Sertraline treatment of panic disorder: results of a long-term study / M. H. Rapaport, R. Wolkow, A. Rubin [et al.] // Acta Psychiatr. Scand. –2001. – Vol. 104. – P. 289–298.

265. Reeves, K. W. Antidepressant use and circulating prolactin levels / K. W. Reeves, O. I. Okereke, J. Qian [et al.] // Cancer. Causes. Control. – 2016. – Vol. 27, N 7. – P. 853–861.

266. Ribeiro, L. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder / L. Ribeiro, J. V. Busnello, M. Kauer-Sant'Anna [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2001. – N 34. – P. 1303–1307.

267. Rittenhouse, P. A. Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus mediate the serotonergic stimulation of prolactin secretion via 5-HT_{1C/2} receptors / P. A. Rittenhouse, A. D. Levy, Q. Li [et al.] // Endocrinology. – 1993. – Vol. 133, N 2. – P. 661–667.

268. Rivenes, A. C. The relationship between abdominal fat, obesity, and common mental disorders: results from the HUNT study / A. C. Rivenes, S. B. Harvey, A. Mykletun // J. Psychosom. Res. – 2009. – Vol. 66. – P. 269–275.

269. Rogers, P. J. Association of the anxiogenic and alerting effects of caffeine with ADORA2A and ADORA1 polymorphisms and habitual level of caffeine consumption / P. J. Rogers, C. Hohoff, S. V. Heatherley, E. L. Mullings [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2010. – N 35. – P. 1973–1983.

270. Rothe, C. Association of the Val158Met catechol O-methyltransferase genetic polymorphism with panic disorder / C. Rothe, D. Koszycki, J. Bradwejn [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2006. – N 31. – P. 2237–2242.

271. Rousseau, A. Spectroscopic analysis of charge transfer complex formation and peroxidase inhibition with tricyclic antidepressant drugs: potential anti-thyroid action / A. Rousseau, F. Comby, J. Buxeraud [et al.] // Biol. Pharmacol. Bull. – 1996. – Vol. 19, N 5. – P. 726–728.

272. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. Clinical Practice Guidelines Team for Panic Disorder and Agoraphobia: Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder and agoraphobia // *Aust. NZ J. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 37. – P. 641–656.

273. Roy-Byrne, P. P. Undertreatment of panic disorder in primary care: role of patient and physician characteristics / P. Roy-Byrne, J. Russo [et al.] // *J. Am. Board. Fam. Pract.* – 2002. – N 15 (6). – P. 443–450.

274. Roy-Byrne, P. P. The effect of selective serotonin reuptake inhibitor treatment of panic disorder in emergency room and laboratory resource utilization / P. P. Roy-Byrne, C. M. Clary, R. J. Miceli [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001. – N 62(9). – P. 678–682.

275. Roy-Byrne, P. P. Panic disorder / P. P. Roy-Byrne, M. G. Craske, M. B. Stein // *The Lancet*. – 2006. – Vol. 368, N 9540. – P. 1023–1032.

276. Rozeske, R. R. Uncontrollable, But Not Controllable, Stress Desensitizes 5-HT_{1A} Receptors in the Dorsal Raphe Nucleus / R. R. Rozeske, A. K. Evans, M. G. Frank [et al.] // *J. Neurosci.* – 2011. – N 31. – P. 14107–14115.

277. Rupprecht, R. Significance of GABAA receptors for the pathophysiology and therapy of panic disorders / R. Rupprecht, P. Zwanzger // *Nervenarzt*. – 2003. – N 74 (7). – P. 543–551.

278. Salvi, V. The risk of new-onset diabetes in antidepressant users ± A systematic review and meta-analysis / V. Salvi, I. Grua, G. Cerveri, C. Mencacci // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12 (7). – P. e0182088.

279. Sambamoorthi, U. Antidepressant use, depression, and new-onset diabetes among elderly Medicare beneficiaries / U. Sambamoorthi, Y. Ma, P. A. Findley, G. Rust // *J. Diabetes*. – 2013. – Vol. 5 (3). – P. 327–335.

280. Samochowiec, J. Association studies of MAO-A, COMT, and 5-HTT genes polymorphisms in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum / J. Samochowiec, A. Hajduk, A. Samochowiec [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2004. – N 128. – P. 21–26.

281. San, L. Mirtazapine: only for depression? / L. San, B. - P. Arranz // *Acta Neuropsychiatr.* – 2006. – N 18. – P. 130–143.

282. Sansone, R. A. Driving on antidepressants: cruising for a crash? / R. A. Sansone, L. A. Sansone // *Psychiatry* (Edgmont). – 2009. – Vol. 6. – P. 13–16.

283. Sarchiapone, M. Mirtazapine in the treatment of panic disorder: an open-label trial / M. Sansone, M. Amore, S. De Risio [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2003. – N 18. – P. 35–38.

284. Sartorius, N. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care / N. Sartorius, T. B. Ustun, Y. Lecnibier, H. U. Wittchen // *Br. J. Psychiatry.* – 1996. – N 168, suppl. 30. – P. 38–43.

285. Scanlon, M. F. The clinical relevance of TRH in diagnosis and investigation / M. F. Scanlon, J. Peters, S. Foord [et al.] // *Thyrotropin-Releasing-Hormone* / E. L. Griffiths, G.W. Bonnet, eds. – New York : Raven Press, 1983. – P. 303–314.

286. Schilling, C. Leptin plasma concentrations increase during antidepressant treatment with amitriptyline and mirtazapine, but not paroxetine and venlafaxine: leptin resistance mediated by antihistaminergic activity? / C. Schilling, M. Gilles, W. F. Blum [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 99–103.

287. Schule, C. The influence of mirtazapine on anterior pituitary hormone secretion in healthy male subjects / C. Schule, T. Baghai, J. Goy [et al.] // *Psychopharmacology* (Berl). – 2002. – Vol. 163. – P. 95–101.

288. Schule, C. Mirtazapine decreases stimulatory effects of reboxetine on cortisol, adrenocorticotropin and prolactin in healthy male subject / C. Schule, T. Baghai, G. Laakman // *Neuroendocrinology.* – 2004. – Vol. 79. – P. 54–62.

289. Schwartz, M. W. Central nervous system control of food intake / M. W. Schwartz, S. C. Woods, D. Porte Jr., D. V. Sheehan // *Nature.* – 2000 – Vol. 404. – P. 661–671.

290. Schweizer, E. Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder / E. Schweizer, R. Pohl, R. Balon [et al.] // *Pharmacopsychiatry.* – 1990. – Vol. 23. – P. 90–93.

291. Selye, H. Asyndrome produced by diverse nocuous agents / H. Selye // *Nature.* – 1936. – Vol. 138. – P. 32.

292. Serretti, A. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis / A. Serretti, L. Mandelli // *J. Clin. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71. – P. 1259–1272.

293. Sheehan, D. V. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of panic disorder / D. V. Sheehan, D. B. Burnham, M. K. Iyenga // *J. Clin. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – P. 34–40.

294. Sheehan, D. V. The classification of phobic disorders / D. V. Sheehan, K. Sheehan // *Int. J. Psychiat. Med.* – 1983. – Vol. 12. – P. 243–266.

295. Sheehan, D. V. The management of panic disorder / D. V. Sheehan // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – N 63 (14). – P. 17–21.

296. Sheikh, J. I. Gender differences in panic disorder: findings from the National Comorbidity Survey / J. I. Sheikh, G. A. Leskin, D. F. Klein // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159, N 1. – P. 55–58.

297. Shelton, R. C. The effects of antidepressants on the thyroid axis in depression / R. C. Shelton, S. Winn, N. Ekhatore [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 33. – P. 120–126.

298. Shields, R. W. Functional anatomy of autonomic nervous system / R. W. Shields // *J. Clin. Neurophysiol.* – 1993. – N 10. – P. 2–13.

299. Shlik, J. Effects of citalopram treatment on behavioural, cardiovascular and neuroendocrine response to cholecystokinin tetrapeptide challenge in patients with panic disorder / J. Shlik, A. Aluoja, V. Vasar, E. Vasar [et al.] // *J. Psychiatry. Neurosci.* – 1997. – Vol. 22. – P. 332–340.

300. Simon, N. M. Open-label support for duloxetine for the treatment of panic disorder / N. M. Simon, R. E. Kaufman, E. A. Hoge [et al.] // *CNS Neurosci. Ther.* – 2009. – Vol. 15. – P. 19–23.

301. Simon, N. M. The implications of medical and psychiatric comorbidity with panic disorder / N. M. Simon, D. Fischmann // *J. Clin. Psychiatry.* – 2005. – N 66, suppl. 4. – P. 8–15.

302. Sinha, S. How study of respiratory physiology aided our understanding of abnormal brain function in panic disorder / S. Sinha, L. A. Papp, J. M. Gorman // *J. Affect. Disord.* – 2000. – N 61. – P. 191–200.

303. Skapinakis, P. Singleton Panic disorder and subthreshold panic in the UK general population: epidemiology, comorbidity and functional limitation / P. Skapinakis, G. Lewis, S. Davies [et al.] // *Eur. Psychiatr.* – 2011. – N 26 (6). – P. 354–362.

304. Smoller, J. W. Targeted genome screen of panic disorder and anxiety disorder proneness using homology to murine QTL regions / J. W. Smoller, J. S. Acierno Jr., J. F. Rosenbaum [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2001. – N 105. – P. 195–206.

305. Smoller, J. W. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study / J. W. Smoller, M. H. Pollack, S. Wassertheil-Smoller [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2007. – N 64. – P. 1153–1160.

306. Soares, C. N. Effect of reproductive hormones and selective estrogen receptor modulators on mood during menopause / C. N. Soares, J. R. Poitras, J. Prouty // *Drugs Aging.* – 2003. – Vol. 20. – P. 85–100.

307. Solomon, M. B. Sex differences in psychopathology: of gonads, adrenals and mental illness / M. B. Solomon, J. P. Herman // *Physiol. Behav.* – 2009. – Vol. 97. – P. 250–258.

308. Somers, J. M. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature / J. M. Somers, E. M. Goldner, P. Waraich, L. Hsu // *Can. J. Psychiatry.* – 2006. – N 51. – P. 100–103.

309. Spannuth, B. M. Investigation of a central nucleus of the amygdala/dorsal raphe nucleus serotonergic circuit implicated in fearpotentiated startle / B. M. Spannuth, M. W. Hale, A. K. Evans [et al.] // *Neuroscience.* – 2011. – N 179. – P. 104–119.

310. Stahl, S. M. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / S. M. Stahl, I. Gergel, D. Li // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1322–1327.

311. Starcevic, V. The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders / V. Starcevic // *Expert Rev. Neurother.* – 2014. – Vol. 14, N 11. – P. 1275–1286.

312. Staub, D. R. Evidence supporting a role for corticotrophin-releasing factor type 2 (CRF(2)) receptors in the regulation of subpopulations of serotonergic neurons / D. R. Staub, A. K. Evans, C. A. Lowry // *Brain Res.* – 2006. – N 1070. – P. 77–89.

313. Strauss, A. Y. Emotion regulation strategies in cognitive behavioral therapy for panic disorder / A. Y. Strauss, Y. Kivity, J. D. Huppert // *Behav. Ther.* – 2019, May. – N 50 (3). – P. 659–671.

314. Strohle, A. Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder / A. Strohle, F. Holsboer, R. Rupprecht // *Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 22. – P. 251–256.

315. Strug, L. J. Panic disorder is associated with the serotonin transporter gene (SLC6A4) but not the promoter region (5-HTTLPR) / L. J. Strug, R. Suresh, A. J. Fyer [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2010. – N 15. – P. 166–176.

316. Suthar, N. Galactorrhea with antidepressants: a case series / N. Suthar, V. Pareek, N. Nebhinani, D. K. Suman // *Indian J. Psychiatry.* – 2018, Jan-Mar. – N 60 (1). – P. 145–146.

317. Targum, S. D. Fenfluramine provocation of anxiety in patients with panic disorder / S. D. Targum, L. E. Marshall // *Psychiatry Res.* – 1989. – N 28. – P. 295–306.

318. Tesar, G. E. Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder / G. E. Tesar, J. F. Rosenbaum, M. H. Pollack [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 52. – P. 69–76.

319. Thorpe, L. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders VI. Special populations / L. Thorpe, D. K. Whitney, S. P. Kutcher [et al.] // *Can. J. Psychiatry.* – 2001. – N 46. – P. 63–67.

320. Tietjen, G. E. Depression and anxiety: effect on the migraine–obesity relationship / G. E. Tietjen, B. L. Peterlin, J. L. Brandes [et al.] // *Headache.* – 2007. – Vol. 47. – P. 866–875.

321. Tilli, V. Panic disorder in primary care: comorbid psychiatric disorders and their persistence / V. Tilli, K. Suominen, H. Karlsson // *Scand. J. Primary Health. Care.* – 2012. – Vol. 30. – P. 247–253.

322. Uher, R. Body weight as a predictor of antidepressant efficacy in the GENDEP project / R. Uher, O. Mors, J. Hauser [et al.] // *Journal of affective disorders*. – 2009. – Vol. 118. – P. 147–154.

323. Van de Kar, L. D. Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion / L. D. Van de Kar, M. L. Blair // *Front. Neuroendocrinol.* – 1999. – Vol. 20. – P. 1–48.

324. Van den Hout, M. A. Panic symptoms after inhalation of carbon dioxide / M. A. Van den Hout, E. J. Griez // *Brit. J. Psychiat.* – 1984. – N 144. – P. 503–507.

325. Van der Wee, N. J. Behavioural effects of rapid intravenous administration of meta-chlorophenylpiperazine in patients with panic disorder and controls / N. J. Van der Wee, J. Fiselier, H. J. Van Megen, H. G. Westenberg // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – N 14. – P. 413–417.

326. Van Veen, J. F. Behavioural effects of rapid intravenous administration of meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP) in patients with generalized social anxiety disorder, panic disorder and healthy controls / J. F. Van Veen, N. J. Van der Wee, J. Fiselier [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2007. – N 17. – P. 637–642.

327. Vesga-Lopez, O. Gender differences in generalized anxiety disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) / O. Vesga-Lopez, F. R. Schneier, S. Wang [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* – 2008. – N 69. – P. 1606–1616.

328. Wagner, R. Delays in referral of patients with social phobia, panic disorder and generalized anxiety disorder attending a specialist anxiety clinic / R. Wagner, D. Silove, C. Marnane, D. Rouen // *J. Affect. Disord.* – 2006. – Vol. 20, N 3. – P. 363–371.

329. Walf, A. A. A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdale for anxiety and depression behavior / A. A. Walf, C. A. Frye // *Neuropsychopharmacology.* – 2006. – Vol. 31. – P. 1097–1111.

330. Warshaw, M. G. Suicidal behavior in patients with current or past panic disorder: five years of prospective data from the Harvard/Brown Anxiety Research Program / M. G. Warshaw, R. T. Dolan, M. B. Keller // *Am. J. Psychiatr.* – 2000. – N 157 (11). – P. 1876–1878.

331. Westenberg, H. G. Overview of panic and social anxiety disorders / H. G. Westenberg, M. R. Liebowitz // *J. Clin. Psychiatr.* – 2004. – N 65, suppl. 14. – P. 22–26.

332. Westra, H. Naturalistic manner of benzodiazapine use and cognitive behavioral therapy outcome in panic disorder with agoraphobia / H. Westra, S. Stewart, B. Conrad // *J. Anx. Disord.* – 2002. – N 16. – P. 233–246.

333. Woo, J. M. Catechol O-methyltransferase genetic polymorphism in panic disorder / J. M. Woo, K. S. Yoon, B. H. Yu // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – N 159. – P. 1785–1787.

334. Woods, S. W. Carbon dioxide induced anxiety: behavioral, physiologic, and biochemical effects of carbon dioxide in patients with panic disorders and healthy subjects / S. W. Woods, D. S. Charney, W. K. Goodman, G. R. Heninger // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1988. – Vol. 45. – P. 43–52.

335. Yen, C. F. Correlations of quality of life with adverse effects of medication, social support, course of illness, psychopathology, and demographic characteristics in patients with panic disorder / C.-F. Yen, C.-Y. Kuo, P.-T. Tsai [et al.] // *Depression and Anxiety.* – 2007. – N 24 (8). – P. 563–570.

336. Yeragani, V. K. Decreased R-R variance in panic disorder patients / V. K. Yeragani, R. Balon, C. Ramesh [et al.] // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1990. – Vol. 81. – P. 554–559.

337. Yoon, J. M. Antidepressant use and diabetes mellitus risk: a meta-analysis / J. M. Yoon, E. G. Cho, H. K. Lee, S. M. Park // *Korean J. Fam. Med.* – 2013. – Vol. 34 (4). – P. 228–240.

338. Zhang, Q. The role of ghrelin signalling in second-generation antipsychotic-induced weight gain / Q. Zhang, C. Deng, X. F. Huang // *Psychoneuroendocrinology.* – 2013. – Vol. 38. – P. 2423–2438.

339. Zitrin, C. M. Treatment of phobias. I. Comparison of imipramine hydrochloride and placebo / C. M. Zitrin, D. F. Klein, M. G. Woerner // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1983. – Vol. 40. – P. 125–138.

340. Zwanzger, P. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders / P. Zwanzger // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 2016, May. – N 84 (5). – P. 306–314.

341. Zwanzger, P. Effects of alprazolam on cholecystinin-tetrapeptide-induced panic and hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity: a placebo-controlled study / P. Zwanzger, D. Eser, S. Aicher [et al.] // Neuropsychopharmacol. – 2003. – Vol. 28. – P. 979–984.