



Л.М. Лев³, В.О. Андреева¹, В.Г. Заика², А.С. Андреев³,
Н.В. Ткаченко³, К.Э. Хошаби¹

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ТИПИЧНОЙ И АТИПИЧНОЙ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ОЛИГО-АМЕНОРЕЕЙ

¹Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии.

Россия, 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43.

²Ростовский государственный медицинский университет,

Кафедра психиатрии

Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29.

³«Психоневрологический диспансер»

Россия, 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43. E-mail: lubalev@mail.ru

Цель: разработать оптимальную тактику лечения девочек-подростков с НА и олиго-аменореей в зависимости от клинических особенностей (типичная и атипичная НА), а также тяжести психопатологических нарушений.

Материалы и методы: I группа - 22 пациентки с типичной НА, II группа - 18 пациенток с атипичной НА. Возраст обеих групп 16 (18; 14) лет. Индекс массы тела I группы - 15,6 (17,5; 11,6), II - 14,55 (17,34; 10,2). Группа контроля - 20 девочек-подростков. Проводилось клинико-психопатологическое, экспериментально-психологическое исследование, психометрическое шкалирование.

Результаты: выявлены различия в терапии типичной и атипичной НА, более высокая эффективность лечения выявлена у пациенток с типичной НА.

Выводы: полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения влияния медикаментозных способов терапии для разработки оптимальной тактики лечения девочек-подростков с НА и олиго-аменореей.

Ключевые слова: атипичная нервная анорексия, олиго-аменорея, сверхценная дисморфоманическая идея, обсессивно-компульсивные расстройства, аффективные расстройства.

L.M. Lev³, V.O. Andreeva¹, V.G. Zaika², A.S. Andreev³,
N.V. Tkachenko³, K.E. Khoshabi¹

PHARMACOTHERAPY OF TYPICAL AND ATYPICAL ANOREXIA NERVOSA IN ADOLESCENT GIRLS WITH OLIGO-AMENORRHEA

¹Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics

43 Mechnikova st., Rostov-on-Don, Russia, 344012.

²Rostov State Medical University,

Department of Psychiatry

29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.

³Rostov branch «Mental hospital» Rostov region

43 Mechnikova st., Rostov-on-Don, Russia, 344012.

Purpose: develop optimal treatment of adolescent girls with AN and oligo-amenorrhea depending on the clinical features (typical and atypical HA), as well as the severity of psychopathology.

Materials and Methods: I group - 22 patients with typical AN, II group - 18 patients with a diagnosis of atypical AN. The age of both groups 16 (18; 14) years. The body mass index I of group - 15,6 (17,5; 11,6), II - 14,55 (17,34; 10,2). Control group - 20 teenage girls. Conducted clinical-psychopathological, experimental psychological research, psychometric scaling.

Results: revealed differences in the treatment of typical and atypical AN, higher efficiency of treatment was found in patients with typical AN.

Summary: the results suggest the need to further study the effects of pharmacological therapies for the development of optimal treatment strategy of adolescent girls with AN and oligo-amenorrhea.

Keywords: atypical anorexia nervosa, oligo-amenorrhea, dismorphomaniacal idea, obsessive-compulsive disorder, affective disorder.



Нервная анорексия (НА), согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), представляет собой расстройство, характеризующееся преднамеренным снижением веса, вызываемым и/или поддерживаемым самим пациентом. Лечение девочек-подростков с НА до сих пор является актуальной и сложной задачей. Особенностью терапии НА молодого возраста является часто встречающаяся отрицательная фармакорезистентность с развитием побочных эффектов от приема психотропных препаратов [1]. Нонкомплайенс (несогласованность) между врачом и пациентом, отсутствие критики к болезни ведут к нарушению регулярного приема препаратов и ухудшению эффективности терапии, а тесная взаимосвязь психопатологических и нейроэндокринных расстройств усугубляет течение и исход НА. Низкая курабельность и несвоевременная диагностика, в связи с учащением появления атипичных форм НА приводят к неблагоприятному репродуктивному и витальному прогнозу [2], что делает необходимым поиск более эффективной стратегии терапии. В связи с этим актуальным является изучение медикаментозного лечения при НА, с учетом клинических особенностей ее вариантов (типичная и атипичная НА).

Цель исследования - разработать оптимальную тактику лечения девочек-подростков с НА и олиго-аменореей в зависимости от клинических особенностей (типичная и атипичная НА), а также тяжести психопатологических нарушений.

Материалы и методы

Обследованы 40 девочек-подростков в возрасте 16 (18; 14) лет с диагнозом НА и с нарушением менструального цикла по типу вторичной олиго-аменореи. В исследование включались пациентки с синдромом типичной и атипичной НА в рамках невротического расстройства. Критериями исключения являлись наличие эндогенного психического заболевания и расстройств личности. Основную группу (I группа) составили 22 человека с типичными проявлениями НА в соответствии с критериями МКБ-10 (F50.0), со средним значением индекса массы тела (ИМТ) 15,6 (17,5; 11,6). В группу сравнения (II группа) включены 18 человек с атипичной НА, для данной категории пациенток основными критериями, согласно МКБ-10, служили отсутствие одного или более из ключевых признаков НА, таких как аменорея или значительная потеря веса, а также для тех случаев, в которых отмечались все ключевые симптомы, но только в легкой форме (F50.1). ИМТ девочек при первичном обращении в среднем составлял 14,55 (17,34; 10,2). Все пациентки обратились к гинекологу по поводу аменореи и олигоаменореи, наступившей после преднамеренного снижения массы тела.

В группу контроля вошли 20 здоровых девочек-подростков с нормальным ИМТ и регулярным менструальным циклом.

Пациенткам обеих групп в течение 3-х месяцев проводилось комплексное лечение, направленное на коррекцию метаболических расстройств и нормализацию массы тела, а также медикаментозную терапию психотропными препаратами. Психотерапию нейрореплептиками получали пациентки обеих групп с НА. Основанием для назначения нейрореплептика явилось наличие стойкой сверхценной дисморфоманической идеи, как ведущего

психопатологического симптома. Выбор препарата обуславливался возрастом, ИМТ пациенток, сопутствующей соматической патологией, а также наименьшим спектром побочных действий. Всю терапию пациентки применяли перорально. Из группы нейрореплептика применялся тиоридазин в дозе 10-30 мг/сут, оланзапин 5-10 мг/сут и галоперидол в виде 0,2% раствора (капли) в дозе 2-5 мг/сут в монотерапии. Смена препарата проводилась при недостаточной эффективности или появлении побочных действий. При выраженных аффективных колебаниях и обсессивно-компульсивных расстройствах (ОКР) применялся антиконвульсант карбамазепин в дозе 200-400 мг/сут. При стойких нарушениях сна и высоком уровне тревоги в схему терапии добавлялся антиконвульсант клоназепам, обладающий выраженным снотворным и анксиолитическим действием, в дозе 2-3 мг/сут. Обе группы были обследованы при первичном обращении - на аноректическом этапе и через 3 месяца от начала лечения - на этапе редукции НА. Подтверждением начала обратного развития основного психопатологического синдрома явилась установленная дезактуализация сверхценной дисморфоманической идеи, что проявлялось появлением формальной критики к своему состоянию и возникновением возможности успешного внешнего контроля за пищевым поведением девочек.

Основными методами исследования для оценки динамики состояния и эффективности терапии были: клинко-психопатологический с соматическим, неврологическим и лабораторным обследованием; антропометрический; расчет ИМТ при поступлении, еженедельно в динамике лечения и при выписке. Так же применялись экспериментально-психологический, катamnестический методы и психометрическое шкалирование: шкала депрессии Монгомери-Асберга (MADRS), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), обсессивно-компульсивная шкала Йеля-Брауна (Y-BOCS), измерение динамики среднего суммарного балла (ССБ) по данным психометрических шкал депрессии и тревоги и обсессивно-компульсивной шкалы на аноректическом этапе и этапе редукции. Статистическое обоснование различий между выделенными группами пациенток проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни при максимальном допустимом уровне вероятности ошибки первого рода $p=0,05$. Расчеты проводились в среде пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

Терапия обеих исследуемых групп основывалась на комплексном междисциплинарном подходе с участием гинеколога и эндокринолога, а также, при необходимости - врачами-интернистами. Лечение проводилось стационарно, после установления диагноза НА и типирования в соответствии с клиническими особенностями (типичная, атипичная НА). На начальном этапе терапии особое внимание придавалось соматическому статусу больных. Исходя из показателей ИМТ, пациентам назначались режим питания и диета, с расчетом калорийности суточного рациона не ниже 2200-2500 ккал (9200-10500 кДж). Терапия, направленная на коррекцию метаболических нарушений, проводилась инфузионно. Из группы нейрореплептика применялся тиоридазин, который получали 15 (68,3%) девочек из группы с типичной НА и 11 (61,1%) девочек в группе с атипичной НА, в дозе 10-30 мг/сут.



Одна (4,5%) пациентка в группе с типичной НА и две (11,1%) девочки из группы с атипичной НА были переведены на галоперидол в связи со слабой эффективностью тиоридазина и оланзапина. Остальная часть группы с типичной НА - 6 (27%) пациенток и 5 (28%) с атипичной НА принимали оланзапин в дозе 5-10 мг\сут. в связи с побочными эффектами тиоридазина, развившихся на дозе 5-10 мг\сут. (сонливостью, психомоторной заторможенностью). Титрование дозы проводилось, в среднем, 1 раз в 4 дня, более быстрое титрование дозы - 1 раз в 2 дня проводилось пациенткам с ОКР.

У пациенток с выраженными аффективными колебаниями, ОКР и сформированным синдромом психофизической зависимости в комбинацию к нейролептику добавлялись препараты, обладающие нормотимическим эффектом - карбамазепин, который применяли 7 пациенток с типичной НА (32%) и 13 девочек (72,2%) с атипичной НА. Средняя суточная доза препарата составляла 200-400мг\сут.

Клоназепам применялся в средней суточной дозе 0,5-2мг\сут. Данный препарат получали 8 девочек из группы типичной НА (36,4%) и 9 девочек из группы с атипичной НА (50%).

При динамическом наблюдении было выявлено, что при монотерапии тиоридазином более быстрый положительный эффект (в среднем, через 10 дней от начала приема) наступал у девочек с отсутствием в психическом статусе ОКР, булимических эпизодов, выраженной дис-

симуляции - у 9 пациенток с типичной НА (41%) и у 5 девочек с атипичной НА (27,8%). Также немаловажным являлся факт комплайенса между врачом, пациентом и его родными, так, при доверительных отношениях между членами такой цепи и тщательном следовании врачебных рекомендаций отмечалась быстрая и стабильно положительная динамика в состоянии. Контроль эффективности терапии проводился каждые две недели.

В первую очередь, в среднем, через 10 дней от начала принимаемой терапии (13 девочек с типичной НА (32,5%) и 7 девочек с атипичной НА (39%)), пациентки отмечали общее снижение психо-эмоционального напряжения, тревоги, снижение интенсивности ОКР, послабление аффективных колебаний. Через 4 недели происходила постепенная дезактуализация сверхценной дисморфоманической идеи - у 16 (72,7%) девочек с типичной НА и 9 (50%) девочек с атипичной НА. Обсессивно-фобические симптомы купировались, в среднем, через 4 недели терапии и совпадали с дезактуализацией сверхценной идеи - у 6 (27,2%) девочек с типичной НА и 6 (33,3%) девочек с атипичной НА. Купирование ОКР происходило в среднем через 7 недель терапии - у 6 (27,2%) пациенток с типичной НА и у 4-х (22,2%) девочек с атипичной НА. У пациенток с атипичной НА лучший результат лечения - 13 (72,2%) пациенток - отмечался при комбинации нейролептика с карбамазепином, что, по нашему мнению, связано с клиническими особенностями атипичной НА и превалированием ОКР.

Таблица 1

Психопатологические симптомы на аноректическом этапе и эффективность купирования симптомов на этапе редукции типичной и атипичной НА

Группы	Сверхценная дисморфоманическая идея n, %	Аффективные расстройства n, %	ОКР n, %
I группа аноректический этап типичная НА (n=22)	19 (86,3%)	10 (45,5%)	8 (36,4%)
I группа этап редукции типичная НА (n=22)	2 (9,09%)	1 (4,54%)	2 (9,09%)
II группа аноректический этап атипичная НА (n = 18)	4 (22,2%)	6 (33,3%)	16 (88,8%)
II группа этап редукции атипичная НА (n=18)	- (0%)	1 (5,55%)	10 (55,5%)

Таблица 2

Динамика среднего суммарного балла (ССБ) по данным психометрических шкал депрессии и тревоги и обсессивно-компульсивной шкалы.

Группы/ССБ	MADRS	HADS тревога/депрессия	Y-BOCS
I группа аноректический этап типичная НА (n=22)	20,3	9,58/8,48	11,67
I группа этап редукции типичная НА (n=22)	10,07	5,35/5,35	2,27
Уменьшение ССБ (%) при типичной НА	50,4%	44,2%/36,9%	80,5%
II группа аноректический этап (n=18) атипичная НА	21,36	10,27/9,1	11,46
II группа этап редукции (n=18) атипичная НА	13,7	7,53/7,2	7,8
Уменьшение ССБ (%) при атипичной НА	35,9%	26,7%/20,9%	32%

При катамнестическом исследовании было выявлено, что в первой группе у 4 (18,2%) пациенток произошли рецидивы заболевания в течение 6 месяцев. Из 18 пациенток второй группы у 5 (27,7%) пациенток в течение 6

месяцев после получаемой терапии произошли рецидивы заболевания, у 3 (16,6%) повторная госпитализация наступила менее чем через год после окончания настоящего стационарного лечения. По данным катамнеза выявлено,



что у 75% пациентов первой и 55% второй групп проводимое лечение была эффективным и привело к нормализации пищевого поведения, аффективного статуса и соматического состояния.

Согласно проведенным исследованиям, возникновение НА в молодом возрасте и стационарное лечение показывало лучший результат, по сравнению с амбулаторными вариантами терапии, особенно с сопутствующей соматической патологией, аменореей [3]. По нашему мнению, необходимость стационаризации данной категории пациенток напрямую коррелирует с последующей эффективностью терапии, что связано с клиническими особенностями данного расстройства – отсутствием критики к состоянию и патологическим влечением. Большинство авторов признается комплексный подход к лечению НА [4] и предполагается, что для достижения положительного результата при НА необходимо применение дифференцированных многоэтапных медикаментозных и психотерапевтических программ с учетом этиопатогенетических факторов и сложности клинической картины [5]. С учетом тесной связи психопатологических и соматоэндокринных расстройств комплексный подход является на сегодняшний день основополагающим в достижении качественной помощи при НА. Несмотря на сложности, встречающиеся при применении психотропных препаратов, по-прежнему их прием является самым распространенным в терапии НА [1]. В настоящее время доказана эффективность лишь узкого круга препаратов при лечении НА – оланзапина, хлорпромазина и арипепразола, с точки зрения влияния на сверхценную идею, повышение ИМТ и воздействия на дофаминовую и серотониновую системы [6]. Несоблюдение приема лекарств, дефицит питательных веществ, неправильный выбор целей, зачастую, ведет к неэффективности медикаментозного лечения [7]. На наш взгляд, в подтверждение вышесказанного, сложности при исследовании эффективности различных препаратов, в том числе и нейролептиков, возникают, в основном, в связи с несогласованностью между звеньями цепи врач-пациент-родные и невозможности методического контроля за приемом препаратов в амбулаторных условиях. В нашем исследовании выявляется положительная динамика как при приеме «малых» нейролептиков (тиоридазин), так и «больших» нейролептиков в малых дозах (галоперидол), а также атипичных нейролептиков в монотерапии. Кроме того комбинации нейролептиков с антиконвульсантами, обладающими нормотимическими и анксиолитическими свойствами дают устойчивый положительный эффект при ОКР и аффективных нарушениях, что связывается нами именно с жестким контролем за приемом препаратов, стационарным лечением и достижением комплаенса с пациентами. На этапе редукции НА признаками положительного эффекта терапии

явилось восстановление менструального цикла и повышение ИМТ. Согласно ранее проведенным исследованиям [8], пациентки, перенесшие НА, после восстановления менструальной функции являются группой риска по возобновлению как расстройств менструального цикла, так и специфических расстройств пищевого поведения. По ряду данных, быстрота восстановления менструального цикла напрямую связана с улучшением психического состояния пациенток и отсутствием рецидивов болезни: чем дольше ремиссия, тем быстрее восстанавливается менструальный цикл [9]. Таким образом, набор и стабилизация заданного веса, восстановление менструального цикла являются лишь формальными признаками наступления выздоровления, в силу того, что сохраняются как нейроэндокринно-метаболические нарушения регуляции репродуктивной системы, так и ведущий обязательный психопатологический симптом НА – сверхценная идея, которая на этапе редукции НА дезактуализирована. Все это позволяет оценивать этап редукции как формирование ремиссии, требующей дальнейшего наблюдения у психиатра, гинеколога, и эндокринолога [8]. Мы считаем целесообразным продолжение психофармакотерапии на этапе редукции как типичной, так и атипичной НА несмотря на восстановление менструального цикла и набор массы тела.

Таким образом, ключевыми моментами для достижения положительного результата терапии при разных формах НА, служит комплексный подход к лечению, обязательное стационарирование пациентов, достижение комплаенса. В первую очередь, внимание должно быть обращено на соматическое состояние пациентки и восстановление ИМТ путем проведения терапии, направленной на метаболические нарушения, а также диетотерапию. При типичной НА применение нейролептиков в малых дозах (тиоридазин, галоперидол, оланзапин) в монотерапии представляется нами более целесообразным. При атипичной НА более эффективным являлось применение комбинации нейролептика с карбамазепином, что, по всей видимости, связано с превалированием в клинической картине ОКР. Прогностически менее благоприятным в плане эффективности терапии являются атипичные проявления НА, с учетом как клинических особенностей, так и более трудным достижением комплаенса в связи с сензитивным радикалом личности пациенток, их склонностью к интрапунитивному реагированию, что в свою очередь, приводит к более поздней диагностике НА. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения влияния медикаментозных способов терапии для разработки оптимальной тактики лечения девочек-подростков с НА и олиго-аменореей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Psychotropic medication use in anorexia nervosa between 1997 and 2009 / P. Fazeli, G. Calder, K. Miller et al. // *Int. J. Eat. Disord.* – 2012. – Vol.46, №8. P. 970-976.
2. Самочатова, Н.В. Аменорея у больных нервной анорексией / Н.В. Самочатова, А.А. Осипова // *Проблемы репродукции.* – 2009. – №1. – С.46-51.
3. Ekblom, A. Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa / A. Ekblom, L. Brandt, L. Ekselius // *Br. J. Psychiatry* – 2009. – Vol.194, №1. – P. 10-17.
4. Актуальные вопросы психотерапии зависимого пищевого поведения / Б.Ю. Приленский, А.В. Приленская, И.И. Федорова, Д.В. Култышев // *Медицинская психология в России.* – 2009. – №1. – С. 162-168.
5. Приленская, А.В. Клиническая динамика пограничных нервно-психических нарушений при пищевом поведении. / А.В. Приленский // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* – 2009. – №3. – С. 61-63.
6. Brewerton, T.D. Antipsychotic agents in the treatment of anorexia



- nervosa: neuropsychopharmacologic rationale and evidence from controlled trials / T.D. Brewerton // Curr. Psychiatry Rep. 2012. - №14(4). - P. 398-405.
7. What potential role is there for medication treatment in anorexia nervosa? / S.J. Crow, J.E. Mitchell, J.D. Roerig, K. Steffen K. // Int. J. Eat. Disord. - 2009. - Vol. 42, №1. - P. 1-8.
8. Роль нейропептида Y в патогенезе репродуктивных расстройств у пациенток с нервной анорексией / В.О. Андреева, Л.Ю. Шабанова, Е.В. Зинкина, А.А. Андреева // Российский Вестник акушера-гинеколога. - 2008. - Том. 8, № 3. - С. 20-24.
9. Outcome in anorexia nervosa adult patients: a 13-year follow-up in 484 patients. / D. Rigaud, H. Pennacchio, C. Bizeul, V. Reveillard et al. // Diabetes Metab. - 2011. - Vol. 37, №4. - P.305-11.

ПОСТУПИЛА 04.08.2014

УДК616.83-0.53.3-06:618.36-005.4

М.А. Левкович, В.А. Линде, Т.Г. Плахотя

ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС ОТ МАТЕРЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ростовский НИИ акушерства и педиатрии

Россия, 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: xlma@mail.ru.

Цель: изучение цитокинового статуса у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС от матерей с плацентарной недостаточностью.

Материалы и методы: было обследовано 95 новорожденных от матерей с ХПН. Контрольная группа – новорожденные от матерей с физиологическим течением беременности и родов (n = 19). Определение в пуповинной крови новорожденных уровня IL-6, TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-4 проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов “Цитокин”, Санкт-Петербург.

Результаты: для детей с ранней манифестацией перинатального поражения ЦНС от матерей с декомпенсированной ХПН характерно повышение в пуповинной крови уровней IL-6, IL-1β, TNF-α, IFN-γ. Для детей отсроченной манифестацией перинатального поражения ЦНС от матерей с декомпенсированной ХПН характерно повышение уровня IL-6, TNF-α, IL-4, IFN-γ. Для детей, с отсроченной манифестацией перинатального поражения ЦНС от матерей с компенсированной ХПН характерно повышение уровня IL-4, IFN-γ, IL-6. Заключение: развитие перинатального поражения ЦНС у новорожденных от матерей с ХПН сопряжено с нарушением цитокинового баланса в пуповинной крови с тенденцией направленности по Th1-типу, что способствует формированию воспалительного режима иммунорегуляции.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, перинатальное поражение ЦНС, новорожденные.

М.А. Levkovich, V.A. Linde, T.G. Plakhotya

INDICATORS OF CYTOKINE STATUS IN INFANTS WITH PERINATAL CNS DAMAGE TO MOTHERS WITH CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY

Rostov research Institute of obstetrics and Pediatrics

43 Mechnikova st., Rostov-on-don, 344012, Russia. E-mail: xlma@mail.ru

Purpose: the study of cytokine status in infants with perinatal CNS damage from mothers with placental insufficiency.

Materials and methods: were examined 95 newborns from mothers with chronic kidney disease. Control group - newborns from mothers with physiological pregnancy and childbirth (n = 19). The definition in the cord blood of newborns level of IL-6,