

11. — P. 43–45.

29. Tamashkina G. N. The frequency and nature of the defeat of the bronchial system in patients with pulmonary tuberculosis in modern conditions [Tekst] / G. N. Tamashkina // Problemy tuberkuleza. — 1999. — № 6. — P. 26–30.

30. Todoriko L.D. Pathogenetic characteristic of the progression of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary diseases in the elderly and old age / L.D. Todoriko // Ukr. terapevt. zhurn. — 2010. — № 2. — P. 107–112.

31. Todoriko L.D. Pathogenetic grounds for differential treatment of COPD with bronchodilators patients of elderly and senile age / L.D. Todoriko, N.M. Markevych, I.V. Trefanenko // Medycyna transportu Ukrainy. — 2010. — № 3. — P. 85–90.

32. Tuberculosis in Ukraine: Analytical and statistical information for the years 2000-2010 [Tekst] / MOZ Ukrainy ; pid red. I. M. Yemec". — Kyiv, 2011. — 103 p.

33. Feshhenko Yu. I. Assessment of tuberculosis control in Ukraine for period 2006-2010 / Yu. I. Feshhenko, V. M. Mel'nyk, V. H. Matussevych [ta in.] // Ukr. Pul'monolog. zhurn. — 2011. — № 4. — P. 5-10.

34. Feshhenko Yu. I. The state and the infrastructure of antituberculosis service in Ukraine in the period of tuberculosis epidemic / Yu. I. Feshhenko, V. M. Mel'nyk, V. H. Matussevych [ta in.] // Ukr. pul'monolog. zhurn. — 2009. — № 1. — P. 5-7.

35. Feshhenko Yu. I., Mel'nyk V. M. Orhanizaciya protytuberkul'oznoyi dopomohy naseleennyu [Tekst] / Yu. I. Feshhenko, V. M. Mel'nyk. — K. : Zdorov'ya, 2006. — 656 p.

36. Feshhenko Yu.I. Control for the tuberculosis in Ukraine during today stage / Yu.I. Feshhenko, S.O. Cheren'ko // Tuberkul'oz, lehenevi vvoroby, VIL-infekciya. — 2010. — № 3. — P. 5–13.

37. Hem, A. Histology [Tekst] / A. Hem, D. Kormak // Moskva: Mir. — 1983. — Tom 2. — P. 53–71.

38. Chemushenko E. F. Cytokines in the evaluation of the immunity system in patients with lung tuberculosis / E.F. Chemushenko, L. P. Kadan. O. R. Panasjukova [ta in.] // Ukr. pul'monolog. zhurn. — 2010. — № 2. — P. 39-43.

39. Shmelev E.I. Bronchoobstructive syndrome and its correction in patients with pulmonary tuberculosis / E.I. Shmelev // Concillium medicum. — 2007. — № 4. — P. 5–7.

40. Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization / V.M. Hsu, A.E. Moreyra, A.C. Wilson [et al.] // J. Rheumatol. — 2008. — № 35. — P. 458–465.

41. Cobat A. High heritability of antimycobacterial immunity in an area of hyperendemicity for tuberculosis disease / A. Cobat // J. Infect. Dis. — 2010. — № 201. — P. 15–19.

42. Global Tuberculosis Control, World Health Organization, 2011.

43. Kefalides, N. A. Chemical properties of basement membranes [Text] / N. A. Kefalides // Intern. Rev. Exp. Pathol. — 1971. Ч № 10(1). — P. 17–20.

44. Lee J.H. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculosis destroyed lung / J. H. Lee, G.N. Chang // Resp. Med. — 2003. — Vol. 97, № 1. — P. 1287–1242.

45. Pai M. Systematic Review: T-Cell-based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update / M. Pai, A. Zwer-

ling, D. Menzies // Ann. Intern. Med. — 2008. — № 149. — P. 1–9.

46. Ross, R. Wound healing and collagen formation [Text] / R. Ross, N. B. Everett, R. Tyler // J. Cell Biol. — 1970. — № 4. — P. 645

*Мельник О.П., Островский Н.Н.*

**Особенности клинико-функциональных и патогенетических нарушений у больных инфильтративным туберкулезом легких, совмещен с хроническим бронхитом**

**Резюме.** В статье представлен обзор литературы по этиопатогенезу, патоморфологии, клинике инфильтративного туберкулеза легких и хронического бронхита. Сочетание инфильтративного туберкулеза легких и хронического бронхита является примером интерферирующей синтропии заболеваний, при которой болезни не только взаимосвязаны между собой, но и способны отягощать течение друг друга. Туберкулез может предшествовать хроническому неспецифическому заболеванию органов дыхания или возникать на его фоне. Хронические неспецифические заболевания органов дыхания встречаются как у больных активным туберкулезом, так и у лиц с остаточными посттуберкулезными изменениями. На сегодняшний день существуют данные относительно иммунологических, биохимических, морфологических проявлений сочетанного заболевания. Однако до сих пор не разработаны методы ранней диагностики хронического бронхита при туберкулезе легких, что важно знать для избрания опережающей тактики лечения такой сочетанной патологии.

**Ключевые слова:** инфильтративный туберкулез, хронический бронхит.

*О.П. Melnyk, M.M. Ostrovskyi*

**The Peculiarities of the Clinical-and-Functional and Pathogenetic Disturbances of Patients with Infiltrative Pulmonary Tuberculosis Combined with Chronic Bronchitis**

Department of Phthisiology and Pulmonology with the Course in Occupational Diseases (Head of the Department – M.M.Ostrovskyi) Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

**Summary.** This article presents review of literature on etiopathogenesis, pathomorphology, clinical picture of infiltrative pulmonary tuberculosis and chronic bronchitis. The combination of infiltrative pulmonary tuberculosis and chronic bronchitis is an example of interfering syntropy of diseases when the diseases are not only interrelated, but are also able to burden clinical courses of each other. A chronic nonspecific respiratory disease can be preceded by tuberculosis, or tuberculosis can begin during its course. Both people having active tuberculosis and those having residual post-tuberculous changes, can be ill with chronic nonspecific respiratory diseases. The information concerning immunological, biochemical and morphological strokes of combined diseases is available as of today. But to date no methods have been worked out, allowing you to diagnose chronic bronchitis at the early stage in case of pulmonary tuberculosis, it is important to realize this fact in order to choose a preventive tactic of curing such a combined pathology.

**Keywords:** infiltrative tuberculosis, chronic bronchitis.

Надійшла 07.10.2013 року.

УДК 616.895.8-085.214.2(043)

*Ромаш І.Р., Винник М.І.*

**Порушення вуглеводного і ліпідного обміну у пацієнтів з параноїдною шизофренією під час застосування атипичних нейролептиків**

Кафедра психіатрії, наркології та медичної психології (зав. каф. –проф. Винник М.І.)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме:** Значний вплив на розвиток нейроендокринних і метаболічних порушень у хворих на параноїдну шизофренію має нейролептична терапія. Відомо, що атипичні нейролептики здатні викликати інсулінорезистентність, порушення вуглеводного обміну і, як наслідок, сприяють розвитку цукрового діабету 2 типу. За даними літератури, терапія шизофренії атипичними нейролепти-

ками часто приводить до метаболічних змін, здебільшого до підвищення маси тіла, яка може бути вираженою настільки, що суттєво знижує якість життя хворих, призводить до стигматизації і, як наслідок, погіршення якості дотримання медичних рекомендацій та відміни препаратів.

Вважають, що зазначені препарати стимулюють апетит і спри-

чиняють інсулінорезистентність. Складно оцінювати ризик порушення вуглеводного обміну у хворих на шизофренію при їх лікуванні різними атипичними нейролептиками. Складним і невирішеним є питання корекції вказаних порушень нейролептичної терапії хворих на шизофренію.

В літературі є багато відомостей стосовно ефективності корекції індексу маси тіла антидіабетичними препаратами, такими як амантадин, нізатидін, ребоксин, сібутрамін, метформін. Метформін завдяки більшій ефективності став більш поширеним. Короткі терміни лікування (до 10 тижнів) показали сумнівну ефективність метформіну. Метформін дає позитивний метаболічний ефект в динаміці лікування хворих на шизофренію при тривалому застосуванні атипичних нейролептиків і може бути запропонований як препарат вибору для корекції вуглеводного обміну у пацієнтів з параноїчною шизофренією.

**Ключові слова:** шизофренія, атипичні нейролептики, порушення вуглеводного і ліпідного обміну, метформін.

Антипсихотичні препарати (нейролептики) складають одну із основних груп психофармакотерапевтичних середників і займають центральне місце у сучасній психіатричній практиці [1, 13-14]. Необхідно відзначити, що основна увага дослідників і практичних лікарів тривалий час була направлена в основному на вивчення ефективності нейролептиків у відношенні психопатологічної симптоматики. Так, при купіруючій терапії враховувалась симптомоспецифічність препарату (вплив на галоперидолно-маячну симптоматику, збудження, депресивний чи маніакальний афект та ін.). При тривалій протирецидивній терапії однією із головних оцінок ефективності була відсутність рецидиву психічного захворювання. Значно менше уваги приділялось вивченню переносимості антипсихотиків – побічних дії і ускладненням. У цьому відношенні нейролептики займають одне із перших місць серед лікарських середників. За даними різних авторів, частота ускладнень нейролептичної терапії складає від 2 до 100% випадків у госпіталізованих і амбулаторних пацієнтів [3, 17-18]. Одним із пояснень цього факту є висока чутливість центральної нервової і ендокринної систем до будь-якого біологічного впливу.

Впродовж останнього десятиліття у зв'язку із новими вимогами до проведення психофармакотерапії, а також з появою нових нейролептиків змінилися основні параметри оцінки оптимального результату лікування, серед яких поряд із вираженою антипсихотичною дією все більше значення набувають параметри переносимості [1,3]. Тому зацікавлення клініцистів щодо пошуку і впровадження в практику лікування шизофренії нових препаратів, які за ефективністю не поступаються відомим засобам, але переважають їх за переносимістю і широтою застосування, повністю виправдане.

Серед хворих на шизофренію частота ендокринних і метаболічних розладів є вищою, ніж у здорової популяції [5,7,20-24]. З однієї сторони, саме психічне захворювання є потужним фактором дизрегуляції гіпоталамічних і діенцефальних структур головного мозку хворих, з іншої сторони – суттєвий вклад у розвиток обмінних порушень призводить спосіб життя і харчування, властиві пацієнтам даної групи [7,24-25]. Значний вплив на розвиток нейроендокринних і метаболічних порушень у хворих на шизофренію здійснює нейролептична терапія. З 1960 років встановлено, що фенотіазини здатні викликати інсулінорезистентність, порушення вуглеводного обміну, і, як наслідок, сприяють розвитку цукрового діабету 2 [35]. Також відомо, що використання потужних дофамінових блокаторів, зокрема галоперидолу, приводить до розвитку гіперпролактинемії [2,31-34].

Проблема нейроендокринної дисфункції і метаболічних порушень у хворих на шизофренію в останні роки отримала нове звучання у зв'язку із широким впровадженням у клінічну практику атипичних нейролептиків. За даними літератури, терапія шизофренії атипичними нейролептиками часто приводить до метаболічних змін, здебільшого до підвищення маси тіла, яка може бути вираженою настільки, що суттєво знижує якість життя хворих, призводить до стигматизації і,

як наслідок, погіршення якості дотримання медичних рекомендацій та відміни препаратів [12]. Вважається, що розвиток ожиріння на фоні застосування антипсихотиків може бути пов'язаний з блокадою серотонінових і гістамінових рецепторів чи ендокринних порушень, а також зміни харчового раціону, як прояв дефіцитарної симптоматики.

Крім того, надлишок маси тіла у віддаленій перспективі веде до соматичних захворювань і зменшує тривалість життя пацієнтів. Відомо, що тривалість життя хворих на шизофренію є на 20% менша, ніж у загальній популяції. Загальновідомим є також факт, що у хворих на шизофренію ймовірність смерті внаслідок серцево-судинних захворювань у два рази вища [28], що співвідноситься з високими показниками ожиріння, ліпідних порушень, цукрового діабету і артеріальної гіпертензії, викликаних нейролептичною терапією даної категорії хворих [4].

В останніх сучасних дослідженнях показано, що атипичні нейролептики викликають більш значне збільшення маси тіла, в порівнянні з типовими нейролептиками, зокрема, із галоперидолом [6, 8, 10-11].

Разом з тим у літературних джерелах наводяться суперечливі порівняльні дані щодо здатності різних атипичних нейролептиків викликати метаболічні порушення, зокрема ожиріння [4-5,18]. При цьому, на думку окремих авторів, прийом таких препаратів як клозапін і оланзапін призводить до більш значного збільшення маси тіла пацієнтів. Поряд з порушенням вуглеводного обміну тривала терапія клозапіном і оланзапіном призводить до несприятливих змін у ліпідному спектрі крові, а саме - підвищення рівня загальної холестерину і тригліцеридів крові. Вважають, що дані препарати стимулюють апетит і ведуть до інсулінорезистентності [8,18-19]. За даними інших досліджень, підвищення рівня холестерину і тригліцеридів спостерігалось як у хворих, які отримували клозапін і оланзапін, так і у хворих, що знаходились на терапії рисперидоном. Однак, у групі хворих, що отримували терапію рисперидоном, спостерігались найменші зміни в ліпідному спектрі крові, що не виходили за межі допустимих коливань (Meyer et al. 2005; Allison D.V.2001) [26]. Ці небажані ефекти були узагальнені в 48 рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях антипсихотичної терапії при лікуванні шизофренії (Sumiyoshi T. Roy A.Anil A.F). За результатами дослідження «Pfizer Study 054» у пацієнтів з параноїдною шизофренією, яким призначалася антипсихотична терапія, відзначалась статистично достовірна зміна рівня тригліцеридів натще після 3 тижнів лікування. Концентрація тригліцеридів плазми збільшувалася при застосуванні оланзапіну та кветіапіну на 31% і 18% відповідно, тоді як у процесі лікування галоперидолом рівень тригліцеридів знижувався на 18% [12]. Newcomer J.W., Haupt D.W., Melson A.K. [28-29] оцінювали вплив конвенціональних і атипичних антипсихотиків, таких як рисперидон, на регуляцію обміну глюкози у хворих на шизофренію, які не мають діабету. Всі пацієнти були розподілені на групи, подібні за віком і вагою. При проведенні перорального тесту толерантності до глюкози у пацієнтів, які отримували оланзапін або клозапін, виявлено достовірне підвищення рівня глюкози плазми натще і постпрандIALьних показників порівняно з групою, що одержувала галоперидол. Кілька публікацій демонструють тимчасовий зв'язок між початком лікування і розвитком побічних ефектів. Вірогідність розвитку порушень вуглеводного обміну наростає в міру збільшення тривалості антипсихотичної терапії. У групі хворих, які протягом року приймали клозапін, цукровий діабет ( ЦД) розвинувся у 14,7%, в групі оланзапіну - у 26,7% пацієнтів [18-19].

Під час сліпого перехресного дослідження Casey D.F. and Haupt D.W. у 115 хворих на шизофренію вивчали вплив оланзапіну та рисперидону на масу тіла пацієнтів. Також досліджувався ліпідний профіль натще до і після 3 місяців лікування [12]. ІМТ знизився з 25,7 кг / м<sup>2</sup> до 24,2 кг в групі

пацієнтів, які приймали рисперідон і збільшився з 24,8 кг/м<sup>2</sup> до 25,9 кг/м<sup>2</sup> в групі пацієнтів, які приймали оланзапін ( $p=0,015$ ). Рівень тригліцеридів знизився з 211,8 мг/дл до 125,8 мг/дл в пацієнтів, які приймали рисперідон і збільшився з 112,4 мг/дл до 196,7 мг/дл у пацієнтів, які приймали оланзапін ( $p=0,001$ ). Також було проведене рандомізоване подвійне сліпе дослідження Church CO. Stevens у 157 пацієнтів з параноїдною шизофренією, яке складалось з 12-ти тижневого лікування з періодичною зміною дози таких препаратів, як клозапін, оланзапін, рисперідон і галоперідол [13,14-15]. Після 6-ти тижневого лікування оланзапіном без зміни дози виявлено збільшення вихідного середнього рівня глюкози у 22 пацієнтів ( $p<0,02$ ), в 27 пацієнтів ( $p<0,01$ ), які отримували клозапін після 8-ми тижневого лікування, з галоперідолом в 25 пацієнтів ( $p<0,03$ ). Середній рівень холестерину був збільшений наприкінці 6-го тижня зі змінною дозою у хворих, які отримували оланзапін ( $p<0,01$ ), і в кінці 8-ми тижневого лікування фіксованими дозами препаратів клозапін і оланзапін ( $p<0,02$  і  $p<0,04$  відповідно). В деяких групах інтерпретація результатів була ускладнена важкістю визначення базової та кінцевої маси тіла, оскільки остання не відповідала клінічній картині і клініці випробувань.

Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження порівняння ефективності лікування шизофренії оланзапіном та зіпразидоном, яке було проведене Sowell Koller E.A et al (2004), показало вплив цих препаратів на вуглеводневий і ліпідний обмін в цілому. В даному дослідженні взяли участь 269 стаціонарних хворих, у яких оцінювався рівень глюкози, інсуліну і ліпідів плазми крові [18-19]. В часі проведення крива маси тіла збільшилась на 7,2 фунти (3,3 кг) в порівнянні з вихідним рівнем в групі пацієнтів, які отримували оланзапін, та з 1,2 фунти (0,5 кг) в порівнянні з групою пацієнтів, які отримували препарат зіпразидон. При цьому наприкінці дослідження середня маса тіла різко зростала в групі пацієнтів з оланзапіном ( $p<0,0001$ ). У цьому короткотривалому дослідженні було продемонстровано розвиток значної компенсаторної гіперінсулінемії, зростання рівня глюкози у плазмі крові у групі пацієнтів з оланзапіном в порівнянні з вихідним рівнем, а також початок розвитку резистентності до інсуліну.

Щоб вивчити дію антипсихотиків на рівень глюкози крові здорових пацієнтів, було проведено дослідження (Sowell M.O. Mukhopadhyay, Chiba M.(2002), які приймали протягом 2-х тижнів оланзапін і рисперідон в середньотерапевтичних дозах. У них було виявлено підвищений рівень глюкози та зниження чутливості до інсуліну саме в групі з оланзапіном, порівняно з плацебо [32]. Ці зміни чутливості до інсуліну корелюють зі зміною ІМТ. Останнім часом дослідження зі зміною чутливості до інсуліну у здорових добровольців, які отримували оланзапін ( $n=22$ ), рисперідон ( $n=14$ ) та плацебо ( $n=19$ ) протягом 3 тижнів за умови обмеження доступу до продуктів харчування, не показало статистично істотних змін, порівняно з групами пацієнтів, з яких обмеження в харчуванні були зняті. Все це вказує на наявність метаболічних порушень при застосуванні нейролептиків. Тим не менше, рівень інсуліну натще і рівень глюкози натще статистично збільшився від вихідного рівня до кінцевої точки в групі з оланзапіном, тоді як ці показники показали незначне зниження в групі з рисперідоном.

Узагальнений аналіз двох 4- та 6-тижневих досліджень проведених Kroeze WK. Hufeisen S.J. в 2003 р. показав швидку зміну сироваткового рівня концентрації глюкози в групі пацієнтів, які отримували арипіпразол ( $n=860$ ) і в групі пацієнтів з плацебо ( $n=392$ ). Статистично значима зміна концентрації глюкози в порівнянні з вихідним рівнем складала +0,13 мг/дл. При іншому 6-місячному плацебо контрольованому дослідженні при об'єднанні даних з трьох груп, які отримували арипіпразол (10 мг/добу, 15 мг/добу і 20 мг/добу) виявлено мінімальну зміну рівня глюкози в порівнянні з вихідним (-0,37 ммоль/л,  $n=120$ ), аналогічні тим, які спостерігались в групі з плацебо (5,03 ммоль/л  $n=34$ ).

Обмежені результати досліджень, які стали відомі для кветіапіну стосовно даної проблематики, припускають, що даний препарат володіє більшим впливом на кінцевий рівень тригліцеридів плазми крові в порівнянні з вихідним рівнем (11,64 мг/дл,  $p<0,05$ ) [9]. Однак незначний рівень збільшення тригліцеридів у плазмі крові спостерігається також і при застосуванні препарату рисперідон, особливо при переході з оланзапіну на рисперідон при тривалих термінах лікування ( $p=0,76$ ).

Спроби встановити взаємозв'язок між вихідною масою тіла хворих та іншими клінічними показниками (рівень кров'яного тиску, рівень глюкози в плазмі крові, показники ліпідограма), а також їх динамікою у процесі антипсихотичної терапії були зроблені у багатьох дослідженнях (Arce-Cordon R, Perez-Rodriguez M.,2007; De Nayer A, De Hert 2005; ADA/APA, 2004; Lambert & Chapman, 2004; Marder et al. 2004; Melkersson et al. 2004; De Nayer et al. 2005; Poulin et al. 2005; Amati et al. 2006; Lefebvre et al. 2006; Usher et al. 2006;; De Hert et al. 2009), які виявили суперечливі результати]. У дослідженні Arce-Cordon et al. (2007) було протестовано 577 пацієнтів, які отримували атипичні антипсихотики в них виявлено, що в 36% обстежуваних спостерігався підвищений рівень холестеролу в крові, в 23% гіперліпемію і в 6% аномальний рівень глюкози. В дослідженні Bernardo et al. (2009) було обстежено 733 пацієнти з параноїдною шизофренією, серед них 66% мали підвищений рівень холестерину, 17% гіпертонію, 6% цукровий діабет, 27% гіпертригліцеридемію.

Для лікування параноїдної шизофренії у хворих з підвищеною масою тіла перевага надавалась препаратам рисперідону, зіпразидону чи амісульпіриду. На думку окремих дослідників, вказані нейролептики незначно впливають на масу тіла чи вуглеводневий і ліпідний обмін в цілому, але зміна терапії не дозволяла радикально змінити ситуацію. Застосування ж препаратів, які знижують масу тіла хворих на шизофренію, обмежується їх стимулюючою дією. Можливо, у майбутньому буде перспективний напрямок в цій області саме із застосуванням лікарських засобів, які знижують масу тіла за принципом інгібування ліпаз травного тракту, або таких препаратів, які застосовуються в ендокринологічних стаціонарах [21].

Таким чином, існує складність в оцінці ризику порушення вуглеводневого і ліпідного обміну у хворих на шизофренію при їх лікуванні атипичними нейролептиками. Складними і невирішеними залишаються питання первинної профілактики та корекції вказаних порушень нейролептичної терапії хворих на шизофренію. Більшість авторів рекомендують дотримуватись дієти і збільшувати фізичне навантаження з метою корекції метаболічних змін. Однак така практика, як доводить досвід, рідко дає можливість отримати бажаний результат [8,18-19].

У світовій літературі є багато відомостей стосовно ефективності корекції індексу маси тіла антидіабетичними препаратами, такими як: амантадин, нізатідін, ребокситин, сібутраміні, метформін. Метформін, завдяки більшій ефективності, почав більше застосовуватись [21]. Більшість науковців опираються на два дослідження, які були проведені в руслі доказової медицини. У них метформін показав свою ефективність при застосуванні атипичних антипсихотиків і ефективності щодо впливу на індекс маси тіла (ІМТ). Першим було проведене плацебо-контрольоване дослідження, яке показало ефективність метформіну у зменшенні ІМТ у хворих на шизофренію, які отримували нейролептики (Batista T et al (2001) [18-19]. Друге дослідження (Henderson D.C et al 2005) було проведене на 19 пацієнтах, які не досягли 18 річного віку, із застосуванням комбінації нейролептиків і метформіну. Однак короткі терміни (до 10 тижнів) показали сумнівну ефективність метформіну, особливо при призначенні оланзапіну в дозі 10 мг/день, при середньодобовій дозі антидіабетичного агента в дозі 850-1700мг/добу [24,26].

Allison D.B., et al (1996) проведено плацебо-контрольоване дослідження хворих на шизофренію за допомогою ме-

тодик визначення обводу талії, індексу маси тіла, рівня глюкозованого інсуліну, індексу НОМО-IR, рівня ліпідів плазми крові. Вказані показники визначались на 7 і 14 тиждів терапії оланзапіном. З 37 чоловік (середній вік 47.4 роки) та 15 жінок (середній вік 47.4 роки), які притримувались базової терапії, до кінця дослідження не дійшло двоє хворих через гастроентерологічні проблеми. За шкалою клінічного ураження BPRS на 14 тиждів терапії відзначено позитивну динаміку в групі з метформіном ( $t=5,1 P<0.001$ ) і незначну в групі з плацебо ( $t=2.8 P<0.02$ ). Маса тіла пацієнтів незначно змінювалась в межах статистичних похибок. Рівень тригліцеридів знизився в групі з метформіном  $t=4.2$  ( $P<0.002$ ) порівняно з групою, яка отримувала плацебо  $t=2.8$  ( $P<0.2$ ). Також несуттєво знизився в групі з метформіном ( $P=0.1$ ) рівень ліпопротеїдів низької щільності і дуже низької щільності та холестеролу. Рівень ліпопротеїдів високої щільності знизився в обох групах: з метформіном на  $t=2.8 P<0.02$ , з плацебо  $t=9.1 P<0.001$ . Наведені вище дані можуть вказувати на те, що метформін дає позитивний метаболічний ефект в динаміці лікування хворих з шизофренією при тривалому застосуванні атипичних нейролептиків і може бути запропонований як препарат вибору корекції вуглеводного обміну у пацієнтів з параноїдною шизофренією [12,26, 30].

Отже, атипичні нейролептики, які використовуються для лікування шизофренії, мають значний ризик щодо збільшення маси тіла та ведуть до неконтрольованого порушення вуглеводного та ліпідного обміну [27, 30]. Тим не менше з'ясовано, що збільшення маси тіла не є абсолютною умовою для розвитку резистентності до інсуліну, порушення толерантності до глюкози, дисліпідемії чи ЦД 2 типу.

### Література

1. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Проблемы клинической оценки переносимости терапии психотропными препаратами. Психиатр. и психофармаколог. Журн. им. П.Б.Ганнушкина. 2005;1 (7): 17–20.
2. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Комиссаров П.С. и др. Проблема гиперпролактинемии при терапии антипсихотическими препаратами. // Соц. и клинич. психиатр. 2003; 13 (1): 164–169.
3. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007;
4. Дробижев М.Ю. К проблеме сахарного диабета у больных шизофренией (по материалам некоторых публикаций в журналах США) // Психические расстройства в общей медицине 2007; №2:35-37.
5. Мазо Г.Э. Перспективы развития эндокринологической психиатрии. Современные достижения в диагностике и лечении эндогенных психических расстройств. // Сборник научных трудов. Т. 139; Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. В.М.Бехтерева. 2008; 210–24.
6. Микртумян А.М., Бирюкова Е.В. Сахарный диабет типа 2 с метаболическим синдромом: способы коррекции основных метаболических и гемодинамических нарушений // Справочник поликлинического врача. – 2007; 6: 36-41.
7. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А. и др. Факторы риска обменных нарушений у больных шизофренией. // Психические расстройства в общей медицине. 2009; 3: 13–7.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. // Diabetes Care 2003;26: 33 -50.
9. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan F., Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. // J Clin Psychiatry 2003;64:598-604.
10. Boehm Ci., Racoosin J. A., Laughtren I.P., Katz R. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes: response to consensus statement. // Diabetes Care 2004;27:20-29.
11. Breier A., Berg P.H., Thakore J.H., Naber D. and others. Olanzapine versus ziprasidone: results of a 2-week double-blind study in patients with schizophrenia. // Am J Psychiatry 2005;162:1879 S7.
12. Casey D.E., Haupt D.W., Newcomer J.W., Henderson D.S., Semyak M.J., Davidson M., Lindenmayer J.P., Manoukian S.V., Banerji M.A., Lebovitz H.E., Hennekens C.H. Antipsychotic - induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. // J. Clin. Psychiatry. 2004; 65 (7): 4-18.
13. Church C.O., Stevens I.L., Fugate S.F. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. // Diabet Med 200;22:14-40
14. Citrome L., Jaffe A., Levine J., Allingham B., Robinson J. Relationship between antipsychotic medication treatment and new cases of diabetes among psychiatric patients. // Psychiatr Serv 2004;55:1006-13.

15. Citrome L., Jaffe A., Levine J., Allingham B., Robinson J. Antipsychotic medication treatment and new prescriptions for insulin and oral hypoglycemics. // Neuropsychopharmacology 2003;13(4): 306.

16. Kasper S., Lerman M.N., Mc Quade R.D., Saha A. and others. Efficacy and safety of aripiprazole with haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. // Neuropsychopharmacology 2003;6:32-37.

17. Keers R., Aitchinson K.J. Gender differences in antidepressant drug response. // Int J Psychiat 2010; 22 (5): 485–500.

18. Koller E.A., Doraiswamy P.M. Manzapine-associated diabetes mellitus. // Pharmacotherapy 2002;22:41-52.

19. Koller E.A., Cross I.T., Doraiswamy P.M., Schneider U.S. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. // Pharmacotherapy 2003;23:735-744.

20. Leslie D.L., Rosenheck R.A. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. // Am J Psychiatry 2004;161 1709-11

21. Leucht S., Wagenpfeil S., Hamann J. Amisulpride is an "atypical" antipsychotic associated with low weight gain. // Psychopharmacology 2004;173:11-25.

22. Lieberman J.A., Stroup I.S., Mc Lvoy I.P., Swartz M.S., Rosenheck R.A., Perkins D.O. and others. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. // JAMA 2005;293:12-23.

23. Talien G.J. Pharmacoeconomic impact of antipsychotic-induced metabolic events. // Am J Manag Care 2003;3:38-42.

24. Marder S.R., Mc Quade R.D., Stock I., Kaplita S., Marcus R., Safferman A. and others. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. // Schizophr Res 2003;1 : 12.

25. Mc Laughlin T., Abbasi F., Chahal K., Chu J., Lamendola C., Reaven I. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. // Ann Intern Med 2003;139:802-9.

26. Mc Quade R.L., Jint D., Kujawa M., Carson W., Iwamoto I. Long-term weight effects of aripiprazole versus olanzapine. Poster presented at the 156th American Psychiatric Association (APA) Annual Meeting: 17-22 May 2003; San Francisco (CA).

27. Mortimer A., Martin S., Loo L., Peuskens J. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. // Clin Psychopharmacology 2004;19:3-9.

28. Newcomer J.W., Rasgon N., Reaven I. Insulin resistance and metabolic risk during antipsychotic treatment. Presented at the American Psychiatric Association symposium Insulin Resistance and Metabolic Syndrome // Neuropsychiatry; May 23, 2005; Atlanta (GA).

29. Newcomer J.W., Second-general ion (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. // CNS Drugs 2005;19(Suppl 1): 93.

30. Pigott T.A., Carson W.L., Saha A.R., Torbeyns A.F., and others. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. // Clin Psychopharmacology 2003;64:10-56.

31. Rettenbacher M.A., Hummer M., Fleischacker W.W., Lechleitner M. Transient hyperproinsulinemia during treatment with clozapine and amisulpride. // Clin Psychiatry 2004;65:7-9.

32. Reynolds C.P. Metabolic syndrome and schizophrenia. // Br J Psychiatry 2006;189:6..

33. Ryan V.C., Collins P., Thakore J. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. // Am J Psychiatry 2003;160:2X4-9.

34. Ryan M.C., Flanagan S., Kinsella I., Keeling F., Thakore J.H. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. // Life Sciences 2004;74:19..

35. Visser M., Pahor M., Tylavsky F., Kritchevsky S.B., Cauley J.A., Newman A.H. and others. One- and two-year change in body composition as measured by DXA in a population-based men and women. // Appl Physiology 2003;94:2368.

*Ромаш І.Р., Винник М.І.*

**Нарушение углеводного и липидного обмена у пациентов с параноидной шизофренией при применении атипичных нейролептиков**

ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичинський університет»

**Резюме:** Значительное влияние на развитие нейроэндокрин-

ных и метаболических нарушений у больных параноидной шизофренией осуществляет нейролептическая терапия. Известно, что атипичные нейролептики способны вызывать инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, и, как следствие, способствуют развитию сахарного диабета 2 типа. По данным литературы терапия шизофрении атипичными нейролептиками часто приводит к метаболическим изменениям, в основном к повышению массы тела, которая может быть выражена настолько, что существенно снижает качество жизни больных, приводит к стигматизации и, как следствие, ухудшение качества соблюдения медицинских рекомендаций и отмены препаратов.

Считают, что данные препараты стимулируют аппетит и ведут к инсулинорезистентности. Существует сложность в оценке риска нарушения углеводного обмена у больных шизофренией при их лечении различными атипичными нейролептиками. Сложным и нерешенным является вопрос коррекции указанных нарушений нейролептической терапии больных шизофренией.

В литературе имеется много сведений об эффективности коррекции индекса массы тела антидиабетическими препаратами, такими как амантадин, низатидин, ребоксин, сибутрамин, метформин. Метформин, благодаря большей эффективности стал более распространенным в применении. Метформин дает положительный метаболический эффект в динамике лечения больных шизофренией при длительном применении атипичных нейролептиков и может быть предложен как препарат выбора для коррекции углеводного обмена у пациентов с параноидной шизофренией. Короткие сроки лечения (до 10 недель) показали сомнительную эффективность метформина.

**Ключевые слова:** шизофрения, атипичные нейролептики, нарушения обмена веществ, метформин.

*I.R. Romash, M.I. Vinnik*

### **Carbohydrate and Lipid Metabolism Disorders in Patients with Paranoid Schizophrenia when Applying Atypical Neuroleptics**

Department of Psychiatry, Addiction Medicine and Medical Psychology (Head of the Department – Prof. M.I. Vinnik)

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

**Summary:** Neuroleptic treatment has a significant impact on the neuroendocrine and metabolic disturbances in patients with paranoid schizophrenia. It is known that atypical antipsychotics can cause insulin resistance, impaired carbohydrate exchange, and as a result, contribute to the development of type 2 diabetes. According to the literature, the treatment of schizophrenia with atypical neuroleptics often leads to metabolic changes, primarily to the increase in body weight that can be severe enough to significantly reduce the quality of life of patients, leading to stigma and the resulting deterioration of adherence to medical recommendations and withdrawal of medication.

It is supposed, that these drugs stimulate appetite and lead to insulin resistance. There is some difficulty in assessing the risk of carbohydrate metabolism breach in patients with schizophrenia when treating them with different atypical neuroleptics. The question of correcting these violations in neuroleptic treatment of schizophrenic patients remains complex and unresolved.

In scientific literature there is a lot of information on the efficacy of the BMI antidiabetic correction drugs such as amantadine, nizatidine, reboksin, sibutramin, metformin. Metformin, thanks to greater efficacy, has become more spread in treatment. The short-term treatment (10 weeks) showed a questionable efficacy of metformin. Metformin has a positive metabolic effect in the dynamics of treatment of patients with schizophrenia during the long-term use of atypical neuroleptics and may be offered as the drug of choice for the correction of carbohydrate metabolism in patients with paranoid schizophrenia.

**Keywords:** schizophrenia, atypical antipsychotics, impaired carbohydrate and lipid metabolism, metformin.

Надійшла 04.11.2013 року.

УДК 616.33/342 - 036.11 – 02:616.37] – 053.2

*Томків З.В.*

### **Механізми формування патології підшлункової залози у дітей з хронічними гастроудоденальними захворюваннями**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

e-mail: [likar\\_tomkiv@yahoo.com](mailto:likar_tomkiv@yahoo.com)

**Резюме.** На сьогоднішній день однією з найбільш актуальних проблем дитячої гастроентерології є патологія підшлункової залози. Це обумовлено тим, що в останні роки спостерігається її значний ріст серед дитячого населення. Особливістю дитячого віку є те, що зміни зі сторони підшлункової залози в основному є вторинними. Найчастіше вони виникають на фоні хронічної гастроудоденальної патології. З огляду на це в статті розглянуто найбільш важливі патогенетичні механізми формування патології підшлункової залози на фоні хронічних захворювань гастроудоденальної ділянки у дитячому віці за результатами огляду літератури. Зокрема, детально висвітлено причини, що сприяють порушенню процесів травлення та всмоктування з наступним виникненням вторинної екзокринної недостатності підшлункової залози. Вплив характеру харчування на функцію підшлункової залози. Описано зміни, які відбуваються при гіпосекреторній та гіперсекреторній функції шлунка, а також вплив стану великого дуоденального сосочка на формування патології підшлункової залози. В останній період часу зацікавлення науковців всього світу викликає можливий вплив *H. pylori* на розвиток патології підшлункової залози. Думки вчених стосовно цього питання є досить суперечливі, хоча теоретично такий взаємозв'язок може існувати. А так як ця інфекція з достатньою частотою зустрічається в дитячому віці, то було проведено детальний огляд літератури по цій проблемі. Зокрема описано, як часто зустрічаються захворювання підшлункової залози серед дорослого та дитячого населення інфікованого та неінфікованого *H. pylori*. Вплив окремих факторів агресії *H. pylori* на підшлункову залозу на моделях тварин. В результаті зроблено висновок, що дітям, які мають хронічну гастроудоденальну патологію, особливо в поєднанні з інфекцією *H. pylori*,

обов'язково потрібно перевіряти функціональний стан підшлункової залози.

**Ключові слова:** хронічна гастроудоденальна патологія, підшлункова залоза, *H. pylori*, діти.

Хронічні захворювання органів травлення займають друге місце за поширеністю в структурі дитячої захворюваності згідно з даними Центру медичної статистики МОЗ України і сягають 10% у віковій групі 15-17 років [1]. Проте, незважаючи на значні досягнення сучасної медицини, їх кількість постійно зростає, в тому числі і в високорозвинутих країнах. Однією з найбільш актуальних проблем дитячої гастроентерології є захворювання підшлункової залози [2]. Адже, якщо раніше патологія підшлункової залози була характерною для дорослого населення, то останніми роками спостерігається її значний ріст серед дітей та підлітків [3].

Згідно з даними різних авторів, частота панкреатитів у дітей, які мають захворювання органів травлення, становить від 5 до 25% [4].

Ураження підшлункової залози вирізняються поліетіологічністю та різноманітністю [5]. Проте, до сьогоднішнього дня не існує досить чіткої їх класифікації, що зумовлює труднощі у верифікації діагнозу панкреатиту та функціональних порушень зовнішньосекреторної функції [6, 7].

У дитячому віці найчастіше педіатри мають справу із вторинними порушеннями функції підшлункової залози на