

# Хронобіологічні особливості у пацієнтів з метаболічним синдромом X: огляд літератури та результати власних спостережень

К.І. КЛЕБАН

/Український науково-дослідний інститут соціальної і судової психіатрії та наркології, Київ/

## Резюме

### Хронобиологические особенности у пациентов с метаболическим синдромом X: обзор литературы и результаты собственных наблюдений

К.И. Клебан

В статье обсуждаются вопросы психосоматической составной в протекании метаболического синдрома X (МСХ), хронобиологические закономерности психических нарушений у этой категории больных, обоснована важность ранней диагностики таких проявлений для своевременного и полноценного лечения МСХ.

**Ключевые слова:** метаболический синдром X, психосоматические нарушения, психическое состояние, хронобиология

## Summary

### Chronobiological Specifics in Patients with Metabolic Syndrome X: Literature Review and the Author's Observations

K.I. Kleban

The article explores psychosomatic component in the course of metabolic syndrome X (MSX), and chronobiologic patterns of mental disorders in this cohort of patients. The author provides reasons and makes emphasis on the importance of early diagnostics of MSX manifestations to ensure timely and proper treatment of the disease

**Key words:** metabolic syndrome X, psychosomatic disorders, mental health, chronobiology

Як показують сучасні дослідження, основою багатьох найпоширеніших захворювань людини є порушення природних біологічних ритмів, які регулюють функції всіх клітин нашого організму [1].

Ритмічність біологічних процесів – фундаментальна властивість живої матерії, що є складовою сутності організації життя. Вивчення періодичності фізіологічних та патофізіологічних процесів має важливе значення як для теоретичної, так і для практичної медицини [2].

Оскільки циркадний ритм є основною часовою одиницею роботи живого організму, він властивий всім його системам. В цілому робота біологічного годинника організму здійснюється завдяки нейроендокринній взаємодії, що дає можливість забезпечувати цілісне функціонування організму, а також його адаптацію до умов зовнішнього середовища. З погляду хронобіології добу здорової людини можна розділити на три періоди: перший – з 5.00 до 13.00, коли переважає вплив симпатичної ланки вегетативної нервової системи; другий – з 13.00 до 21.00, коли її активність знижується; третій – нічний, коли переважає парасимпатична складова нейрогуморальної регуляції [2, 4].

Також було виявлено існування особливих, хронологічних генів, які пов'язані з функцією провідного ритмведучого апарату головного мозку. Таким «біологічним годинником» вважають супрахіазматичні ядра гіпоталамуса (СХЯ) [3]. Доведено, що СХЯ впливають на секрецію мелатоніну в епіфізі та ще на багато периферичних «годинників» у тканинах поза головним мозком. Мелатонін регулює добові та сезонні ритми організму, основним із яких є цикл сон-пильнування, модулює активність ендокринних залоз, забезпечує стійкість організму до стресових факторів, зв'язує вільні радикали та підвищує активність антиоксидантних ферментів. Цікаво, що при депресії синтез мелатоніну може продовжуватися до опівдня, при астенії він хаотичний протягом дня, при манія та інших видах гіпер-

активності рівень мелатоніну знижений, а при шизофренії – підвищений. Порушення добового ритму синтезу мелатоніну, що спостерігається при порушеннях сну, призводить до розвитку істеричних станів, дратівливості, послаблення пам'яті та концентрації уваги, погіршення настрою та вегетативних дисфункцій [5, 6].

Результати багатьох досліджень показують взаємозв'язок між рівнем захворюваності, частотою загострення хвороб та біоритмами (Р.М. Заславська, 1997; F. Halberg, 2004). Ритмічність змін функцій організму визначається інтенсивністю процесів саморегуляції функціональних систем, які своєю діяльністю забезпечують стійкість внутрішнього середовища та адаптивні властивості даного індивідуума. Відомо, що кожна функціональна система має свій ритм, який перебуває в тісному зв'язку з ритмами діяльності інших взаємозв'язаних з нею систем; проявляється це, насамперед, в кореляційних відношеннях даних ритмів [6]. Тому дослідження хронобіології психічних функцій є одним із важливих підходів до вивчення основних закономірностей життєдіяльності організму людини при певних соматичних захворюваннях, у тому числі при метаболічному синдромі X (МСХ).

Діагностичними критеріями соматичних проявів МСХ є абдомінальне ожиріння (P.J. Anderson et al., 2001; S. Haffner, 2003), підвищення систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску, тканинна інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози та характерна зміна показників ліпідного обміну.

На сучасному етапі МСХ представляє собою одну з найскладніших міждисциплінарних проблем медицини. В структурі гастроентерологічної патології його поширеність становить 15–20%, кардіологи справедливо вважають МСХ одним із провідних факторів ризику серцево-судинних ускладнень, а ендокринологи – тісно пов'язують із цукровим діабетом 2-го типу.

Основна кількість хворих із метаболічним синдромом виявляється серед осіб середнього віку. Згідно з даними сучасної літератури частота виявлення МСХ становить 6,7% серед осіб віком 20–29 років, 43,5% – віком 60–69 років та 42% – у віці 70 років і більше [6].

Не викликає сумнівів тяжкість перебігу та несприятливий прогноз даного захворювання. Доведено, що у охворілих людей смертність збільшується в середньому на 50%, тривалість життя – на 10–15 років менша, ніж у осіб з нормальною масою тіла, при цьому ризик смерті від кардіоваскулярних подій зростає в 3 рази. Так, МСХ являє собою сукупність різних метаболічних порушень, що є факторами ризику раннього розвитку атеросклерозу та взаємопов'язаних хронічних захворювань: артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ожиріння та дисліпідемії [5, 6].

Як зазначено вище, МСХ зазвичай розвивається у середньому віці, але в останні роки з'явилася багато повідомлень про «ранню» його діагностику, зокрема у дітей та підлітків [6]. Поява МСХ є значним причинно-наслідковим фактором для пацієнтів, що має негативний вплив на якість життя хворого, його соціальну адаптацію та служить основою для формування хронічного стресу, що, в свою чергу, блокує нагальні потреби особистості. Крім цього, на фоні даного захворювання часто з'являється відчуття вітальної загрози з відповідними суб'єктивними переживаннями [7, 8].

Питання про те, якою мірою психосоматичні розлади при МСХ є його прямими наслідками, а якою – зумовлені потенціюванням дії метаболічних порушень на патогенетичні фактори прогресування психічних порушень, на теперішній час залишається суперечливим [7]. Точні механізми підвищеної схильності до прогресування таких розладів у пацієнтів з МСХ невідомі [6, 8].

Враховуючи хронічний характер захворювання, відчуття вітальної загрози, що суб'єктивно сприймається пацієнтами, наявність комплексу пов'язаних з МСХ психосоціальних факторів, що призводять до дезадаптації пацієнтів та членів їх родин, все більшого значення набуває комплексна оцінка психічного стану пацієнта, емоційного стану та ставлення до хвороби.

Психічними проявами МСХ є постійна втома та виснаження, напади сильного голоду; до розладу емоцій можна віднести дратівливість, напади гніву, злоби та панічного страху, що змінюються слізливістю [8], когнітивні розлади у вигляді зниження концентрації уваги та важкості запам'ятовування. За частотою психічних розладів при МСХ перші місця займають тривожно-депресивні та іпохондричні стани, а також зміни сну у вигляді прерітної- та постсомнічних порушень. Зараз відомий прямий корелятивний зв'язок між сном та ожирінням, хоча дані механізми ще не до кінця вивчені. Проте за даними короткотривалих фізіологічних досліджень зменшення тривалості сну на 4 години за ніч протягом одного тижня призводить до значного зменшення рівня лептину та підвищення рівня греліну, стимуляції апетиту та відчуття голоду. Отже, підвищення апетиту при інсомнічних порушеннях може частково стимулювати розвиток ожиріння [6, 8].

На теперішній час накопичено достатню кількість експериментальних даних та результатів клінічних досліджень, які дозволяють сформулювати хронобіологічну теорію виникнення психічних розладів на прикладі таких, як депресивний та тривожний синдроми. Вона базується на уявленнях про наявність порушень психіки як відображення хронобіологічного дефекту у вигляді патологічно стійкого стану внутрішнього десинхронозу.

Відомими є тривалі дослідження жирового обміну та його порушень при стресових станах шведських вчених (P. Bjorntorp, R. Rosmond, 1999), які показали, що вісцеральне накопичення жиру з гіперактивністю гіпофізарно-наднирничкової складової,

порушенням у ній механізмів зворотного зв'язку і підвищенням рівня кортизолу сприяє підвищенню рівня вільних жирних кислот та розвитку інсулінорезистентності. Серед причин порушення гіпофізарно-наднирничкової осі відмічають генетичний дефект глюкокортикоїдних рецепторів та тривале психоемоційне напруження під впливом факторів зовнішнього середовища з проявами депресії та тривоги на першому плані.

B. Petrilova та співавтори (2004) визначали у 116 пацієнтів ознаки метаболічного синдрому (рівень тригліцеридів, ліпопротеїдів високої густини [ЛПВГ], глюкози крові, обвід талії, артеріальний тиск) та вираженість емоційних порушень за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS). Виявилось, що у пацієнтів з депресивними та тривожними порушеннями метаболічний синдром зустрічався в 4 рази частіше.

Під час іншого дослідження, проведеного M. Skilton та співавторами (2007) за участі 1598 пацієнтів з МСХ, було доведено, що незалежно від статі, метаболічний синдром був пов'язаний з депресивними та тривожними порушеннями, а також незалежно від віку, способу життя та соціально-економічних факторів.

Отже, це є свідченням того, що психічні перевантаження безпосередньо впливають на підвищення рівня глюкози в крові, що, в свою чергу, викликає відносне або абсолютне підвищення рівня контрінсулярних гормонів (кортизол, соматотропін, тиреоїдні гормони, катехоламіни, АКГТ), що є загрозливим фактором при МСХ і може призводити до розвитку ускладнень у вигляді цукрового діабету. Виникнення тривожно-депресивних розладів необхідно розглядати як фактори, які негативно впливають на рівень глюкози крові і саме тим сприяють прогресуванню та розвитку стійких метаболічних порушень вуглеводного обміну.

Так, добовим коливанням тривожного афекту є вечірне погіршення стану з його віталізацією та у поєднанні з вираженою втомлюваністю. Натомість, депресивні стани проявляються у тужливому пробудженні хворих з найбільшою вираженістю депресивного афекту в ранніші часи та поступовим покращенням самопочуття до вечора. У багатьох пацієнтів з даними типами розладів відмічено порушення добових ритмів екскреції електролітів, частоти серцевих скорочень та температури тіла, змінюється динаміка секреції гормонів наднирників, щитовидної та статевих залоз, а також обміну нейромедіаторів головного мозку [8].

Акрофази ритмів секреції гормонів, рухової активності та циклу «сон-пильнування» у багатьох пацієнтів зміщені на більш ранні, ніж у нормі, терміни. В результаті цього між добовими ритмами деяких функцій, які зберігають нормальний перебіг, та зміненими функціями виникає десинхронізація, що, ймовірно, і призводить до порушень у психічній сфері, які, в свою чергу, ускладнюють перебіг МСХ, погіршують якість життя хворого та прискорюють появу ускладнень у вигляді серцево-судинних захворювань та цукрового діабету.

В літературі зустрічаються досить переконливі докази негативного впливу афективних розладів (тривоги та депресії) на комплаєнс пацієнтів, порушення якого значно ускладнює перебіг МСХ. При цьому значну роль відіграють труднощі у спілкуванні з медичним персоналом, незадоволеність пацієнта окремими візитами до лікаря та лікуванням у цілому. Наявність афективних розладів утруднює розуміння пацієнтом медичних рекомендацій та знижує готовність їх виконувати. В результаті такі хворі частіше відмічають побічні ефекти внаслідок прийому лікарських засобів та вдвічі частіше звертаються до лікарів, вимагаючи до себе більше уваги.

Як ілюстрацію впливу неспсихотичних психічних розладів на перебіг МСХ, з урахуванням хронобіологічних особливостей їх перебігу, наводимо клінічне спостереження.

#### Клінічний випадок

Пацієнтка О., 1980 р.н. (32 роки). Освіта вища. Регулярно лікується в терапевтичному та ендокринологічному відділенні з діагнозом: Метаболічний синдром. До психіатра вперше звернулася в січні 2011 року зі скаргами на зниження настрою, відчуття невпевненості в собі, плаксивість, втомлюваність, тривожний сон з ранніми ранішніми пробудженнями, підвищення апетиту, тяжкість концентрації уваги.

#### Анамнез

Спадковість психічними захворюваннями не обтяжена. Черепно-мозкових травм не було. Розвивалася згідно з віком. Закінчила загальноосвітню школу. Отримала вищу освіту. Неодружена, проживає з батьками. Раніше відмічала у себе зниження настрою, невпевненість в собі, порушення сну, коливання маси тіла. За допомогою до психіатра не зверталася, вважала, що «це не важливо», «сама справлюся». Відмічає, що «всі свої хвилювання та погані настрої заїдає». Протягом останніх 2 місяців стан погіршився, стала безініціативна, з'явилася денна сонливість, слабкість, стала відмічати, що набирає масу тіла, – «лише їм та лежу». Відмічає ритміку в своєму стані: зранку частіше буває в'ялість, потрібен час, аби «включитися».

#### Соматичний статус

Пацієнтка підвищеного харчування, зріст – 168 см, маса тіла – 92 кг, обвід талії – 89 см, індекс маси тіла (ІМТ) – 32,6. Шкірний покрив чистий. Дихання везикулярне, хрипів немає. Тони серця ритмічні, пульс 72 уд./хв, АТ 135/85 мм рт.ст. Живіт збільшений в об'ємі за рахунок підшкірного жирового шару, при пальпації м'який, не болючий. Печінка – по краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Фізіологічні випорожнення в нормі.

За даними лабораторного та інструментального обстеження виявлено й інші ознаки метаболічного синдрому:

- рівень глюкози крові – 6,3 ммоль/л;
- загального холестерину – 6,8 ммоль/л
- тригліцеридів – 4,1 ммоль/л;
- ЛПВГ – 1,8 ммоль/л;
- ЛПНГ – 3,3 ммоль/л.

#### Психічний статус

Свідомість ясна, орієнтована в місці, часі та власній особистості. Під час розмови в'яла, безініціативна. Вираз обличчя сумний. Говорить тихим голосом, в ході розмови часто плаче, заглиблена у свої переживання. Коло інтересів обмежене станом здоров'я. Рухи дещо сповільнені. Настрій знижений. Галюцинаторно-маревної симптоматики на момент огляду не виявлено. Темп мислення та сприйняття дещо сповільнений. Пам'ять не порушена. Відмічає порушення сну – «тяжко заснути, потім часто пробуджуюся, а не встига заснути – треба вставати». Після пробудження немає відчуття, що відпочила. Антивітальних тенденцій не виявлено.

Рівень тяжкості депресивних проявів визначали за шкалою тяжкості депресії Гамільтона (HAM-D), у момент звернення цей показник досягав 18 балів.

#### Діагноз

Депресивний епізод середнього ступеня тяжкості.

#### Терапевтична тактика

Враховуючи прояви захворювання, що включали комплекс депресивних скарг та порушення сну, було призначено лікування,

спрямоване, в першу чергу, на циркадну ритміку як на пусковий механізм даної симптоматики.

*Контрольний огляд хворої через 1,5 місяці від початку лікування*

Пацієнтка відмічає значне покращення: нормалізувався настрій, зникло відчуття невпевненості в собі, немає плаксивості та втомлюваності, нормалізувався апетит та сон, вранці відчуває, що відпочила, відмічає достатню соціальну активність, якої раніше давно не було. Повернулися попередні інтереси. Інколи бувають короткочасні коливання настрою, переривчастий сон. Маса тіла зменшилася на 6,5 кг, нормалізувався АТ (125/80 мм рт.ст.) та рівень глюкози крові (5,3 ммоль/л). Об'єктивно: під час розмови настрій рівний, активна, мова адекватної експресивності, невербальна поведінка похвалена. Охоче підтримує розмову, задоволена собою, ділиться планами на майбутнє. Оптимістично настроєна на подальше лікування.

Рівень тяжкості депресивних проявів за шкалою тяжкості депресії Гамільтона (HAM-D) відповідає 4 балам.

Враховуючи викладені дані, можна зробити висновок про взаємозумовленість та синергізм метаболічних та психічних чинників в перебігу МСХ. Тому надзвичайно актуальною, вже на етапі первинної ланки повноцінного надання медичної допомоги пацієнтам з МСХ та коморбідними психічними розладами, є потреба в напрацьованні чітких та зручних у використанні алгоритмів ранньої діагностики, своєчасного виявлення та тактики лікування цієї категорії хворих, з урахуванням їх хронобіологічних особливостей перебігу. Це, в свою чергу, допоможе суттєво знизити та попередити можливі ризики розвитку соматичних та психічних ускладнень даної патології.

## Література

1. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. – М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
2. Чухрова М.Г., Леутин В.П. Психосоматическая патология как результат состояния незавершенной адаптации // Психосоматическая медицина – 2007: Материалы 2-го Международного конгресса. – СПб.: Реноме, 2007. – С. 162.
3. Dunlap J.C. Chronobiology, Biological timekeeping / J.C. Dunlap, J.J. Loros, P.J. DeCoursey. – New York Publish, 2004. – 471 p.
4. Діхтяр О.Я. Профілактика саморуйнівної поведінки // Актуальні проблеми психіатрії. – 2010. – №20 (1). – С. 108–111.
5. Skegg K. Self-harm // Lancet. – 2005. – Vol. 366 (9495). – P. 71–83.
6. Хаустова О.О. Психічні та психосоматичні розлади у пацієнтів з метаболічним синдромом Х (діагностика, клініка, профілактика, лікування): автореф. дис. ... докт. мед. наук. – К., 2007. – 39 с.
7. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика: Справочник практического психолога. – М.: Эксмо, 2005. – 992 с.
8. Сукиасян С.Г., Манасян Н.Г., Маргарян С.П. Факторы, ассоциированные с депрессией, в общей медицинской практике // Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. – 2007. – №4.
9. Turp M. Hidden Self-Harm: Narratives from Psychotherapy. – London: Jessica Kingsley Publishers Ltd., 2002.
10. Ader R., Cohen N., Felden A. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system // Lancet. – 1995. – Vol. 345, №8942. – P. 99–103.
11. Blalock J.E. The syntax of immune-neuroendocrine communication // Immunol. Today. – 1994. – Vol. 15, №11. – P. 504–511.