



Обзор

# Психические расстройства депрессивного и тревожного спектра при нейроэндокринных опухолях: распространенность, патогенез, клинические особенности

Коляго О.О.<sup>1,2</sup> • Мунирова А.А.<sup>1,2</sup> • Иванов С.В.<sup>2,3</sup> • Стилиди И.С.<sup>1</sup>

**Коляго Олег Олегович** – канд. мед. наук, зав. отделом психотерапевтической помощи<sup>1</sup>, ст. науч. сотр. отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7595-1239>

✉ 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.  
E-mail: olegkolyago@yandex.ru

**Мунирова Адэля Айдаровна** – врач-психиатр отдела психотерапевтической помощи<sup>1</sup>, мл. науч. сотр. отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2592-1388>. E-mail: adele@munirova.ru

**Иванов Станислав Викторович** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств<sup>2</sup>, профессор кафедры психиатрии и психосоматики<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9532-7150>. E-mail: stanislvi@gmail.com

**Стилиди Иван Сократович** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>. E-mail: ronc@list.ru

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) составляют гетерогенную группу медленно прогрессирующих опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток и способных секретировать биологически активные вещества. Наиболее яркое клиническое проявление функционирующих НЭО – карциноидный синдром, который обусловлен гиперпродукцией серотонина и обычно сопровождается приливами, диареей, абдоминальной болью. У пациентов с НЭО частота психических расстройств депрессивного и тревожного спектра достигает 30–50%. Развитие расстройств депрессивного и тревожного спектра при НЭО может происходить по нозогенному механизму, чему способствуют длительный диагностический этап, наличие серьезного заболевания с тяжелыми соматическими симптомами и последующим снижением качества жизни. Психические расстройства могут возникать в результате действия соматогенных факторов, к которым относятся дисбаланс значимых медиаторов в центральной нервной системе (в частности, серотонина), а также хроническое воспаление и нарушения иммунной защиты организма. При лечении пациентов с НЭО, у которых верифицированы тревожные и депрессивные расстройства, особое внимание уделяется вопросу безопасности назначения первой линии терапии – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Побочные эффекты этих препаратов связаны с активностью агонистов рецепторов серотонина в кишечнике, что вызывает диарею и усиление моторики желудочно-кишечного тракта – симптомы, подобные проявлениям

карциноидного синдрома. Накопленные данные позволяют судить об относительной безопасности серотонинергических антидепрессантов у пациентов с НЭО, но не исключают группы больных с повышенным риском осложнений, связанных с дополнительным влиянием на обмен серотонина. Современные представления о распространенности, патогенезе и лечении расстройств депрессивного и тревожного спектра, коморбидных НЭО, имеют ограниченный и противоречивый характер. В связи с этим целесообразно проведение исследований на больших выборках пациентов для выявления ключевых факторов патогенеза и манифестации психических расстройств у больных НЭО, что в целом будет способствовать оптимизации лечебного процесса.

**Ключевые слова:** депрессия, тревожные расстройства, нейроэндокринная опухоль, психические расстройства

**Для цитирования:** Коляго ОО, Мунирова АА, Иванов СВ, Стилиди ИС. Психические расстройства депрессивного и тревожного спектра при нейроэндокринных опухолях: распространенность, патогенез, клинические особенности. Альманах клинической медицины. 2024;52(3):178–187. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-015.

Поступила 05.03.2024; доработана 10.06.2024; принята к публикации 17.07.2024; опубликована онлайн 31.07.2024

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Минобрнауки России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация



**Н**ейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа редких, медленно прогрессирующих опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток, которые могут возникать в любом органе, где представлена данная клеточная разновидность [1–4]. В течение длительного времени НЭО считались относительно редкими по сравнению с другими типами опухолей. Однако за последние три десятилетия получены подтверждения повышения заболеваемости НЭО [1, 3, 5]. J.C. Yao и соавт. отмечают 5-кратный рост заболеваемости – с 1,09 на 100 тыс. населения в 1973 г. до 5,25 на 100 тыс. в 2004 г. [6]. В России, согласно регистру МОЛНЭО (Медицинское общество по лечению нейроэндокринных опухолей), в период с 2007 по 2017 г. контингент пациентов с НЭО ежегодно увеличился на 7,9%. При сравнении эпидемиологических данных двух регистров – МОЛНЭО и европейского ENETS (англ. The European Neuroendocrine Tumor Society – Европейское общество нейроэндокринных опухолей) – Российская Федерация занимает 2-е место по распространенности НЭО после Чехии [4].

В целом НЭО характеризуются медленным ростом и лучшим прогнозом в сравнении с другими злокачественными новообразованиями. Пятилетняя выживаемость пациентов в зависимости от локализации опухоли и степени дифференцировки составляет от 65 до 82% [7, 8]. Ввиду хорошего прогноза и относительно большой продолжительности жизни больных перед специалистами встает вопрос о поддержании полноценного функционирования пациентов и сохранении качества жизни. В этой связи большое значение имеет своевременное выявление сопутствующей психопатологии.

Отличительной характеристикой НЭО считается способность продуцировать биологически активные соединения (биогенные амины, пептиды, гормоны). Они могут использоваться в качестве маркеров для диагностики, мониторинга и прогноза заболевания в случае определения в биологическом материале больного [1, 2, 4, 9, 10]. При этом общепринято деление циркулирующих маркеров на общие (или универсальные), гиперсекреция которых не приводит к развитию определенной картины заболевания, и специфические маркеры, ассоциированные с клиническими симптомами и синдромами. До настоящего времени наиболее востребованным универсальным маркером признан гликопротеин семейства гранинов – хромогранин А, который в большинстве случаев характеризуется наилучшим сочетанием диагностической чувствительности и специфичности при обследовании больных НЭО разных локализаций.

В соответствии с биологическими особенностями отдельно рассматривают функционально активные НЭО вследствие их способности синтезировать, накапливать и секретировать биологически активные соединения, такие как биогенные амины (серотонин, гистамин), гормоны и пептиды (инсулин, гастрин, соматостатин, глюкагон, вазоактивный интестинальный пептид), простагландины, тахикинины и др. [2, 9, 10]. Подобная гиперпродукция биологически активных веществ сопровождается соответствующей клинической картиной.

Наиболее яркое клиническое проявление функционирующих НЭО – карциноидный синдром (КС), частота встречаемости которого составляет от 30 до 40% в зависимости от локализации опухоли [11]. Типичные проявления КС обусловлены в первую очередь повышенной секрецией серотонина. К ним относятся приливы с гиперемией лица, секреторная диарея, абдоминальная боль, бронхоконстрикция, венозная телеангиоэктазия; при длительном течении развиваются фиброзные осложнения (мезентериальный фиброз, карциноидная болезнь сердца) [11, 12]. Кроме того, значимую роль в патофизиологии КС играет дофамин, гиперактивность которого преимущественно определяет вегетативную дисфункцию [4], а также гистамин и кинины [11].

Цель настоящего обзора – анализ данных литературы о распространенности, патогенезе и клинических особенностях психических расстройств депрессивного и тревожного спектра при НЭО.

Проведен поиск публикаций на английском и русском языках по ключевым словам “neuroendocrine tumor” / «нейроэндокринная опухоль», “depression” / «депрессия», “anxiety disorders” / «тревожные расстройства», “mental disorders” / «психические расстройства» за период с 2003 по 2023 г. в базе данных Medline через интерфейс системы PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) и РИНЦ (<https://elibrary.ru>). Отбирались оригинальные и обзорные статьи и монографии, анализировались списки литературы в источниках.

### **Распространенность психических расстройств у пациентов с нейроэндокринными опухолями**

Данные по эпидемиологии психических расстройств у пациентов с НЭО ограничены единичными публикациями и во многом противоречивы. В обзоре предметного поля, опубликованном в 2021 г., проанализированы 22 исследования с общим количеством пациентов 3319 на предмет наличия у них психических расстройств, среди которых помимо тревоги и депрессии наблюдались изменения личности, нарушения сна и когнитивные

расстройств, в единичных случаях имели место психозы [5].

Учитывая большую распространенность тревоги и депрессии в популяции, а также значимое влияние этих симптомов на снижение качества жизни больных НЭО, в нашей статье этим психическим состояниям уделено наибольшее внимание. В таблице обобщены данные исследований, в которые были включены наиболее многочисленные группы больных (от 20 до 2721 пациента, всего – 3826) [13–25]. Все пациенты имели подтвержденный диагноз опухолевой патологии; их психическая симптоматика оценивалась с использованием наиболее надежных шкал клинической оценки. Согласно приведенным данным, НЭО характеризуются высокой частотой тревожных и депрессивных симптомов, достигающей 30–50%. При этом частота психических расстройств у больных НЭО может быть значительно выше, чем при других злокачественных новообразованиях. Так, в работе L. Song и соавт. дистресс наблюдался у 31,5% пациентов с НЭО, тогда как при других морфологических вариантах опухолей – примерно в 20% случаев [25].

Наиболее высокие значения встречаемости психических расстройств при НЭО получены в работе L. Major и соавт., в которой проводилась психиатрическая квалификация состояния пациентов с применением Шкалы Гамильтона для оценки депрессии и тревоги: у 50% пациентов выявлена депрессия, у 35% – тревога [13]. Однако малый объем выборки (n = 20) ограничивает возможности экстраполяции результатов на всю популяцию больных НЭО.

В ряде исследований использовали менее надежные с точки зрения клинической оценки инструменты – Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), которая заполняется пациентами самостоятельно. Отметим значительный разброс показателей, что наиболее отчетливо прослеживается в результатах двух наиболее крупных современных исследований: доля пациентов с депрессией составила 3,8% по данным E. Soliday и соавт. (200 пациентов с НЭО) [16] против 20% в работе V.L. Beesley и соавт. (111 пациентов с НЭО) [21]. Подобные расхождения, предположительно, обусловлены гетерогенностью выборок, вкладом множества различных факторов, способных повлиять на результаты оценки. В частности, частота тревоги и депрессии может зависеть от локализации НЭО – значительно более высокие показатели отмечаются при гастроэнтеропанкреатических НЭО (возможно, в связи с более высокой частотой гиперпродукции серотонина) по сравнению с внекишечными НЭО [18]. Частота тревоги и депрессии также может значительно варьировать в зависимости от этапа лечения НЭО.

В проспективном исследовании N. Begum и соавт. (n = 90) через 1 год после хирургического вмешательства доля пациентов с повышенной тревожностью достигала 30% среди всех обследуемых и через 5 лет уменьшилась до 10%, тогда как за тот же период наблюдения частота депрессивных расстройств, напротив, увеличилась с 25 до 30% [24]. Сходную тенденцию наблюдали J. Hallet и соавт.: уровень тревоги у пациентов снизился на 10% спустя 6 месяцев после установления диагноза, тогда как выраженность депрессии осталась примерно на том же уровне [23]. В исследованиях G. Larsson и соавт. [14], C. Fröjd [19] средние показатели выраженности симптомов депрессии и тревоги по HADS соответствовали нормальным значениям, то есть не достигали клинической выраженности. По данным G. Larsson и соавт., уровень тревоги через 12 месяцев после установления диагноза НЭО был ниже, чем исходный, а выраженность депрессии спустя 9 месяцев – выше [14]. Следует отметить, что тревожные и депрессивные проявления оценивались специалистами с использованием разных методик, включая опросники качества жизни PROMIS-29 (англ. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – Информационная система оценки исходов, сообщаемых пациентами), EORTC QLQ-c30 (англ. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 – Опросник качества жизни Европейской организации по изучению и лечению рака (30 вопросов)), что затрудняет проведение сравнительной оценки полученных результатов, которые в целом выглядят противоречивыми.

В последнее время стали появляться данные о том, что при НЭО так же, как и при злокачественных новообразованиях другой этиологии, психические расстройства могут развиваться на додиагностическом этапе заболевания, опережая манифестацию соматических симптомов. Согласно результатам когортного исследования с выборкой более 300 тыс. онкологических больных с разными типами опухолей, в среднем за 10 месяцев до установления онкологического диагноза у пациентов имели место изменения в модусе реагирования и поведения в отсутствие явных причинных факторов [26]. В другой работе из 62 450 пациентов с карциномой поджелудочной железы у 16,4% диагностирована депрессия до установления онкологического диагноза и у 13% – после верификации рака поджелудочной железы [27]. На додиагностическом этапе отмечаются отчетливые признаки дисфункции центральной нервной системы (ЦНС): неустойчивое настроение, гипертрофированная эмоциональная реакция на стрессовые ситуации, нарушения сна, плаксивость, раздражительность, чрезмерная фиксация



## Распространенность психических расстройств депрессивного и тревожного спектра при нейроэндокринных опухолях

| Авторы, год                     | N    | Метод оценки  | КС, всего  | Психические расстройства  |   |   |
|---------------------------------|------|---|------------|---|---|---|
|                                 |      |   |            | тревога   | депрессия   | другие  |
| L. Major и соавт., 1973 [13]    | 22   | HAM-D   | –          | 7 (35%)   | 10 (50%)  | У 10 (35%) – явления спутанности сознания   |
| G. Larsson и соавт., 2001 [14]  | 24   | EORTC QLQ-C30, HADS   | 20 (83%)   | Выраженность симптомов не достигала клинической значимости  |   | –   |
| S. Russo и соавт., 2004 [15]    | 20   | Психиатрическое интервью в соответствии с критериями DSM-IV | 20 (100%)  | У 3 (15%) выявлялись симптомы тревоги (однако не соответствовали критериям тревожного расстройства)                 | У 5 (25%) наблюдалась субдепрессивная симптоматика  | 15 (75%) соответствовали критериям диагноза «изменения личности вследствие другого медицинского состояния» (код DSM-IV 310.1) |
| E. Soliday и соавт., 2004 [16]  | 186  | HADS  | 50 (26,9%) | Не оценивалась  | 7 (3,8%)  | 34 (18,3%) имели пограничные значения   |
| R. Pezzilli и соавт., 2009 [17] | 44   | Опросники SF-12, GHQ-12, STAI, BDI-II                       | –          | –   | У 8 (18,2%) – депрессия средней тяжести; у 9 (20,5%) – легкая депрессия   | –   |
| P. Moretti и соавт., 2013 [18]  | 45   | HADS  | –          | 12 (26,7%)<br>У 11 (24,4%) – коморбидность тревоги и депрессии  | 20 (44,4%)  | –   |
| C. Fröjd и соавт., 2017 [19]    | 36   | EORTC QLQ-C30, HADS   | –          | Выраженность симптомов не достигала клинической значимости  |   | –   |
| S. Goswami и соавт., 2017 [20]  | 207  | PROMIS-29   | –          | –   | –   | –   |
| V. Beesley и соавт., 2018 [21]  | 111  | HADS  | 62 (56%)   | 30%   | 20%   | –   |
| J. Adams и соавт., 2018 [22]    | 120  | PROMIS-29   | 120 (100%) | 24,2%   | 17,7%   | –   |
| J. Hallet и соавт., 2019 [23]   | 2721 | ESAS  | –          | 40%<br>30% (спустя 6 месяцев после установления диагноза)   | 25%   | –   |
| N. Begum и соавт., 2022 [24]    | 90   | HADS  | –          | 20% (в 1-й год после хирургического лечения),<br>30% (на 2-й год после лечения),<br>10% (через 5 лет после лечения) | 25% (в 1-й год после хирургического лечения),<br>28% (на 2-й год после лечения),<br>30% (через 5 лет после лечения) | 2 (1,8%) имели диагноз шизофрении   |
| L. Song и соавт., 2022 [25]     | 200  | HADS  | –          | 31%   | 17,8%   | –   |

BDI-II (Beck Depression Inventory-II) – Шкала депрессии Бека II; DSM-4 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition) – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 4-е издание; EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30) – Опросник качества жизни Европейской организации по изучению и лечению рака (30 вопросов); ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) – Эдмонтонская система оценки симптомов; GHQ-12 (12-item General Health Questionnaire) – Опросник общего состояния здоровья (12 вопросов); HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии; HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression) – Шкала Гамильтона для оценки депрессии; PROMIS-29 (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) – Информационная система оценки исходов, сообщаемых пациентами; SF-12 (12-Item Short-Form Health Survey) – Короткая версия опросника здоровья (12 вопросов); STAI (State Trait Anxiety Inventory) – Шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера; КС – карциноидный синдром

Данные представлены как абсолютное число пациентов в подгруппе (n) и их доля (%) от общего числа пациентов, включенных в исследование (N)

на состоянии собственного здоровья – в сочетании с функциональными соматическими симптомами (диспептические явления, кашель в связи с бронхоконстрикцией, приливы, потливость) [28]. Данный спектр клинических проявлений определяет частое обращение и последующее длительное наблюдение у неврологов и психиатров с диагнозом соматоформного (функционального) расстройства [29]. Так, в исследовании S. Russo и соавт. у 15 из 20 пациентов еще до установления диагноза были отмечены изменения личности – высокая выраженность вербальной агрессии в социальных или профессиональных ситуациях, импульсивность и раздражительность, что описывалось пациентами и их близкими как несоответствие прежней личности пациента [15]. У больных было диагностировано изменение личности вследствие медицинского расстройства (код 310.1 DSM-IV (англ. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 4-е издание)); основными критериями данного диагноза выступали стойкий характер изменения личности и связанные с ними функциональные нарушения.

Манифестация указанных психических и функциональных расстройств на додиагностическом этапе НЭО определяет перспективы более раннего выявления этой группы опухолей, однако аспекты взаимосвязи эмоциональных изменений, признаков соматического дистресса и других симптомов с доклиническими и начальными стадиями развития НЭО еще предстоит исследовать.

### **Патогенез и клинические особенности психических расстройств у пациентов с нейроэндокринными опухолями**

Патогенез расстройств депрессивного и тревожного спектра у пациентов с НЭО, а также особенности их клинического течения с учетом биохимических свойств опухоли остаются не до конца изученными.

Ряд авторов подразделяют психические расстройства при НЭО на нозогенные (возникающие в рамках психологической реакции на наличие серьезного соматического заболевания и его проявления) и соматогенные (связанные с нарушением баланса биогенных аминов, преимущественно серотонина) [30]. Еще в середине XX в. A. Thorson и O. Wooley выдвинули гипотезу о нозогенном механизме развития психических расстройств при НЭО [31, 32]. Высказывалось мнение об их схожести с психопатологией при любом другом длительно протекающем соматическом заболевании сопоставимой тяжести [32].

Тем не менее возникновение нозогенных реакций у пациентов с НЭО имеет некоторые отличительные особенности в сравнении с другими онкологическими заболеваниями. Показано, что для НЭО характерен длительный диагностический этап (медиана 9,2 года), в течение которого пациенты посещают более 6 специалистов здравоохранения и осуществляют около 12 визитов к специалистам разного профиля [2, 4, 9, 33]. Вследствие этого у пациентов формируются затяжные тревожные реакции (длительностью до нескольких месяцев), предметом тревоги служит беспокойство в отношении неизвестной болезни [30]. По данным G. Larsson и соавт., такие реакции наблюдались у 8 (42%) из 19 пациентов с НЭО, что было определено в рамках клинических интервью [14]. При установлении диагноза НЭО пациентов информируют об относительно благоприятном прогнозе заболевания – медленном прогрессировании и большей продолжительности жизни по сравнению с другими онкологическими заболеваниями. Как следствие, страх смерти смещается на второй план, уступая место тревожным руминациям, связанным с возможным прогрессирующим течением болезни, последующей трудовой дезадаптацией и значительным снижением качества жизни [14]. Именно поэтому выраженность проявлений тревоги и депрессии у пациентов с НЭО на диагностическом этапе выше, чем в период после установления онкологического диагноза, что является значимым отличием от динамики тревожно-депрессивных симптомов при других нозологиях [4, 25]. Так, в работе G. Larsson и соавт. в рамках расстройств адаптации у пациентов с НЭО преобладали тревожные (52%) и тревожно-депрессивные реакции (26%) [14].

При тревожно-депрессивных нозогениях следует отметить относительно неглубокое снижение аффекта с явлениями подавленности, ангедонии, пессимистического мировоззрения при отсутствии тяжелых депрессий с суицидальными мыслями. Результаты недавнего проспективного популяционного наблюдательного исследования с участием 2721 пациента с НЭО показали: на момент установления диагноза у 30–40% пациентов выявлено наличие тревоги умеренной и тяжелой степени, в течение последующих 6 месяцев доля этих пациентов снизилась на 10% и оставалась стабильной на протяжении 4,5 лет наблюдения [23].

Что касается качества жизни, этот показатель снижен у больных НЭО по сравнению с выборкой практически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту. В когорте пациентов с НЭО значимый вклад в снижение качества жизни вносят КС, повышенная частота эпизодов приливов и диареи [34].



При оценке качества жизни 120 пациентов, принимавших аналоги соматостатина, по данным опросника EORTC QLQ-c30, наиболее распространенными и значимыми симптомами были утомляемость (76,7%), диарея (62,5%), абдоминальный дискомфорт (64,1%), нарушения сна (57,5%) [22]. У тех же пациентов при применении шкалы PROMIS-29, которая связана с более абстрактными социальными и психологическими конструкциями, чем домены EORTC QLQ-c30, качество жизни также было ниже по сравнению с общей популяцией, при этом значительное количество обследуемых испытывали депрессию (17,7%), беспокойство (24,2%), усталость (58,8%), бессонницу (34,9%) и неудовлетворенность социальной ролью (47%). В то же время более 70% больных отмечали хороший уровень социального функционирования [22].

Установлена зависимость уровня качества жизни больных НЭО и наличия психических расстройств от течения опухолевого процесса. Анкетирование пациентов с использованием инструмента PROMIS-29 показало: больные с рецидивирующими НЭО независимо от вида получаемого лечения (хирургическое, хирургическое и терапия аналогами соматостатина, другие виды лечения) имели самые низкие баллы физического, умственного и социального функционирования. Показатели депрессии в группах были одинаковыми, однако пациенты с рецидивирующим заболеванием сообщали о значительно более высокой тревоге по сравнению с пациентами, у которых не было клинических проявлений НЭО. Еще более заметно различалось физическое функционирование между группами: пациенты с рецидивирующей НЭО сообщали о значительном нарушении общего физического функционирования, расстройствах сна и значительной утомляемости [35].

В ответ на возникновение тяжелых соматических симптомов, в первую очередь приливов и гиперемии лица, у пациентов возникают сенситивные симптомокомплексы, не достигающие синдромальной завершенности. Кроме того, при развитии диареи, которая в тяжелых формах может быть неконтролируемой, описано ограничительное поведение с паническими атаками, что влияет на социальную активность пациентов [30].

При стабильном течении опухолевого процесса со временем отмечалось уменьшение тягостных соматических симптомов. По данным исследования N. Vegum и соавт., через 3 года после проведенного хирургического вмешательства у пациентов с эндокринными, желудочно-кишечными и связанными с лечением симптомами диапазон баллов опросника EORTC QLQ-c30 снижался до 10–30, что говорит

о нормальном функционировании, но при этом увеличивались показатели утомляемости, боли в мышцах/теле, в связи с чем пациенты должны были находиться под наблюдением специалистов в течение длительного времени [24].

В недавнем популяционном исследовании «случай – контроль» анализировали показатели распространенности психических расстройств после установления онкологического диагноза у 11 223 пациентов с НЭО по сравнению с аналогичной по численности группой больных колоректальным раком [36]. В течение 5 лет после установления диагноза заболеваемость тяжелыми психическими расстройствами (госпитализация по поводу психического заболевания или обращение к психиатру / в отделение неотложной помощи более 2 раз) в обеих группах была сопоставимой, составив 7,7% при НЭО и 7,6% при колоректальном раке ( $p = 0,5$ ). То же можно сказать и о частоте других психических расстройств (пациенты, которые 1 раз были на приеме у психиатра, в отделении неотложной помощи или посещали семейного врача) – 32,9 и 31,6% соответственно ( $p = 0,005$ ). Однако в группах больных НЭО тонкой кишки и легких, а также других НЭО, продуцирующих серотонин, частота психических заболеваний была выше, чем при колоректальном раке, что свидетельствует о возможном влиянии уровня продукции серотонина на развитие ряда психических расстройств [36].

По причине наибольшей распространенности карциноидных опухолей, продуцирующих серотонин, дисбаланс которого в ЦНС может приводить к развитию психических расстройств, возникает закономерный интерес к определению их частоты, уточнению патогенеза и изучению возможной взаимосвязи с наличием онкологического заболевания. В литературе можно найти данные о корреляции между маркерами КС и психическими расстройствами. В частности, S. Russo и соавт. обнаружили отрицательную корреляцию между уровнями триптофана в плазме крови у пациентов с КС и функциональной активностью опухоли, оцениваемой с учетом 24-часовой экскреции метаболита серотонина 5-гидроксииндолуксусной кислоты, которая признана более стабильным и достоверным критерием по сравнению с концентрацией серотонина в крови [37]. Ввиду отсутствия способности проходить гематоэнцефалический барьер продукция серотонина в ЦНС напрямую зависит от его предшественника – триптофана. Примерно 95% серотонина в организме сосредоточено в желудочно-кишечном тракте, 90% из которого находится в энтерохромаффинных клетках, а оставшая часть – в энтеральных нейронах. В головном

мозге содержится около 5% серотонина [38]. В случае функционирующей НЭО 60% поступающего триптофана расходуется клетками опухоли для продукции веществ на периферии, что приводит к недостаточной выработке серотонина в ЦНС, тем самым оказывая влияние на настроение и когнитивные функции [16, 39]. Помимо этого, снижение концентрации триптофана и, соответственно, серотонина опосредованно активирует стрессовые системы организма, инициирующие кинурениновый путь метаболизма триптофана, что в свою очередь приводит к формированию еще большего дефицита триптофана, необходимого для синтеза серотонина, создавая потенциальные условия для развития психических расстройств [31, 40].

Присутствие хронического воспалительного процесса имеет значение в возникновении депрессии [41]. Развитие депрессивной симптоматики, предположительно, ассоциировано с факторами воспаления – цитокинами, опосредующими иммунный ответ, включая интерлейкин-1, фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-6, который является одним из наиболее часто верифицируемых биомаркеров при депрессии [42]. Данные факторы воспаления могут влиять на обмен нейромедиаторов, нейроэндокринные функции и нейрональную пластичность. Активация иммунного ответа, сопровождаемая усилением продукции цитокинов, считается фактором риска развития депрессии у онкологических пациентов. В частности, D.L. Musselman и соавт. выявили повышение концентрации интерлейкина-6 в сыворотке крови онкологических больных с наличием депрессии по сравнению с пациентами без проявлений депрессивной симптоматики [43].

Таким образом, психопатологические расстройства при НЭО могут возникать по нозогенному механизму, когда длительный диагностический этап, факт наличия серьезного заболевания, тяжелые соматические симптомы с последующим значимым снижением качества жизни вносят существенный вклад в развитие психопатологии. В то же время не исключены и соматогенные причины развития психических расстройств как при опухолях, вызывающих дефицит определенных веществ, следствием чего является дисбаланс значимых медиаторов в ЦНС (в частности, серотонина), так и при хронических воспалительных процессах и нарушениях иммунной системы организма.

### **Лечение психических расстройств у пациентов с нейроэндокринными опухолями**

До настоящего времени проспективных исследований в области психофармакотерапии пациентов

с НЭО не проводилось. Имеющиеся данные позволяют судить об относительной безопасности серотонинергических антидепрессантов у этих пациентов, но не исключают группы больных с повышенным риском осложнений, связанных с дополнительным влиянием на обмен серотонина. Серотонинергические антидепрессанты, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, благодаря своему механизму действия повышают доступность серотонина в ЦНС. Однако в результате активности агонистов рецепторов серотонина в кишечнике развиваются побочные эффекты препаратов – диарея и усиление моторики желудочно-кишечного тракта. Из-за совпадения этих симптомов с проявлениями КС возникает закономерный вопрос о целесообразности использования серотонинергических антидепрессантов у пациентов с НЭО. В некоторых клинических наблюдениях было описано усиление проявлений КС, таких как диарея и приливы, при приеме циталопрама, флуоксетина, сертралина, ввиду чего авторы предостерегают от назначения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина пациентам с КС [44]. В систематическом обзоре E. Isenberg-Grzeda и соавт. проанализировали 161 случай назначения серотонинергических антидепрессантов у больных НЭО как с проявлениями КС, так и без него [45]. У 89 пациентов без КС прием антидепрессантов не провоцировал возникновение его клинических признаков, даже несмотря на длительный этап поддерживающей терапии (до 172 месяцев). Среди 72 пациентов с КС у 10 (13,8%) было зарегистрировано усиление симптоматики [45]. Примечательно, что по сравнению с развитием побочных эффектов при приеме антидепрессантов в общей популяции (около 16%) процент у пациентов с КС был ниже (13,8%) и среди всех наблюдений не было зарегистрировано случаев смерти или развития карциноидного криза [44, 45].

Обобщая вышесказанное, можно констатировать: валидированных данных о безопасности приема серотонинергических антидепрессантов у пациентов с НЭО пока недостаточно. Кроме того, адекватная психофармакотерапия депрессий и тревожных расстройств при НЭО предполагает учет потенциальных лекарственных взаимодействий с медикаментами, используемыми в лечении НЭО и их осложнений. До настоящего времени и эта проблема не получила должного освещения.

### **Заключение**

Учитывая прогрессирующий рост заболеваемости НЭО, очевидна актуальность изучения



психических расстройств при этих новообразованиях. Опубликованные данные о распространенности расстройств депрессивного и тревожного спектра, коморбидных НЭО, имеют ограниченный и противоречивый характер, в связи с чем очевидна необходимость дальнейших исследований с верификацией ключевого эпидемиологического показателя как для всей совокупности психических расстройств, так и дифференцированно – для депрессии при НЭО. Кроме того,

остаются неясными патогенез развития и особенности депрессивных и тревожных расстройств при НЭО, не до конца уточнено влияние продуцируемых опухолью биологически активных веществ, в частности серотонина. Проведение дальнейшего, более детального анализа на выборках с большим количеством пациентов будет способствовать более раннему выявлению осложнений течения НЭО, а также выбору их адекватной терапии. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

О.О. Коляго – дизайн исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание текста; А.А. Мунирова – сбор материала и обсуждение полученных данных; С.В. Иванов – концепция исследования, анализ полученных данных, написание текста; И.С. Стилиди – редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Список литературы / References

- Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):61–72. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2.
- Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004;25(3):458–511. doi: 10.1210/er.2003-0014.
- Modlin IM, Moss SF, Gustafsson BI, Lawrence V, Schimmack S, Kidd M. The archaic distinction between functioning and nonfunctioning neuroendocrine neoplasms is no longer clinically relevant. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(8):1145–1156. doi: 10.1007/s00423-011-0794-7.
- Алексеева ТР, Бельцевич ДГ, Бохан ВЮ, Бычков МБ, Бяхова ММ, Васильев ИА, Виршке ЭР, Воронкова ИА, Воронников ИК, Горбунова ВА, Гуревич ЛЕ, Гуторов СЛ, Демидов ЛВ, Долгушин БИ, Драпун СВ, Држева ЛГ, Егоров АВ, Емельянова ГС, Еремкина АК, Замолдчиков РД, Золотарева ТГ, Иванова АК, Калдаров АР, Кармазановский ГГ, Карнаухов НС, Каспшик СМ, Кит ОИ, Колесников ЕН, Комарова ЛЕ, Кондрашин СА, Косырев ВЮ, Кочатков АВ, Кригер АГ, Крупинова ЮА, Кувшинов ЮП, Кузьминов АЕ, Лаптева МГ, Лозовая ВВ, Лысанюк МВ, Любимова НВ, Мойстренко НА, Малихова ОА, Мамедова ЕО, Маркович АА, Мещерякова МЮ, Мокрышева НГ, Мусаев ГХ, Назарова ВВ, Непомнящая ЕМ, Новикова ОЮ, Оджарова АА, Одинцова АС, Орел НФ, Орлова КВ, Ошкина ЕВ, Панова НХ, Патюшко ЮИ, Перегородцев ИН, Пирогова НА, Поддубный БК, Подлужный ДВ, Полоцкий БЕ, Поткина ОН, Простов МЮ, Пшевлотский ЭМ, Пшиченко СВ, Райхлин ИТ, Родионова МВ, Рожинская ЛЯ, Ромащенко ПН, Рослякова АА, Сергеева ОН, Смирнова ЕА, Снежко АВ, Солодинина ЕН, Стилиди ИС, Сураева СА, Таболиновская ТД, Тимофеев ЮС, Тимошкина НН, Трифонов ВС, Фейдоров ИЮ, Филопенко ДА, Фоминых ЕВ, Хохлова СВ, Чекини АК, Черняк МН, Чистякова ОВ, Чичиков ЕИ, Чухрай ОЮ, Чхиквадзе НВ, Ширяев СВ, Ястребова ЕС, Борисова ЕИ, Делекторская ВВ, Мамедов ББ. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. doi: 10.33029/9704-5997-3.
- Alekseeva TR, Beltsevich DG, Bokhyan VYu, Bychkov MB, Vyakhova MM, Vasilyev IA, Virshke ER, Voronkova IA, Vorotnikov IK, Gorbunova VA, Gurevich LE, Gutorov SL, Demidov LV, Dolgushin BI, Drapun SV, Drzheva LG, Egorov AV, Emelyanova GS, Eremkina AK, Zamolodchikov RD, Zolotareva TG, Ivanova AK, Kaldarov AR, Karmazanovskiy GG, Karnaukhov NS, Kasprzyk SM, Keith OI, Kolesnikov EN, Komarova LE, Kondrashin SA, Kosyrev VYu, Kochatkov AV, Krieger AG, Krupinova YuA, Kuvshinov YuP, Kuzminov AE, Lapteva MG, Lozovaya VV, Lysanyuk MV, Lyubimova NV, Moistrenko NA, Malikhova OA, Mamedova EO, Markovich AA, Meshcheryakova MYu, Mokrysheva NG, Musaev GH, Nazarova VV, Nepomnyashchaya EM, Novikova OYu, Odzharova AA, Odintsova AS, Oreil NF, Orlova KV, Oshkina EV, Panova NH, Patyushko YI, Peregorodtsev IN, Pirogova NA, Poddubny BK, Podluzhny DV, Polotsky BE, Potkina ON, Prostov MYu, Pshevlotzky EM, Pshichenko SV, Raikhlin IT, Rodionova MV, Rozhinskaya LYa, Romashchenko PN, Roslyakova AA, Sergeeva ON, Smirnova EA, Snezhko AV, Solodinina EN, Stilidi IS, Suraeva SA, Tabolinovskaya TD, Timofeev YuS, Timoshkina NN, Trifonov VS, Feydorov IYu, Filopenko DA, Fominykh EV, Khokhlova SV, Chekini AK, Chernyak MN, Chistyakova OV, Chichikov EI, Chukhrai OYu, Chkhikvadze NV, Shiryayev SV, Yastrebova ES, Borisova EI, Delectorskaya VV, Mamedov BB. [Neuroendocrine tumors. General principles of diagnosis and treatment]. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. Russian. doi: 10.33029/9704-5997-3.
- Salvia AS, Pomeri AP, Persano I, Trevisi E, Parlagraeco E, Colombi N, Brizzi MP, Picci RL, Oliva F. Serotonergic brain dysfunction in neuroendocrine tumor patients: A scoping review. *Compr Psychiatry.* 2021;109:152244. doi: 10.1016/j.comppsy.2021.152244.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3063–3072. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
- Wang J, Liu J, He C, Sun T, Yan Y, Che G, Li X, Sun H, Ma H. Trends in incidence and survival of patients with pancreatic neuroendocrine neoplasm, 1987–2016. *J Oncol.* 2021;2021:4302675. doi: 10.1155/2021/4302675.





8. Warner RRP. Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology*. 2005;128(6):1668–1684. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.078.
9. Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VLW, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2009;38(8):876–889. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bc0e77.
10. Любимова НВ, Кушлинский НЕ. Биохимические маркеры сыворотки крови и мочи при обследовании больных нейроэндокринными опухолями. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(4):439–450. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-439-450. Lyubimova NV, Kushlinskii NE. [Biochemical markers in serum and urine in the workup of patients with neuroendocrine tumors]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(4):439–450. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-439-450.
11. Rubin de Celis Ferrari AC, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(Suppl 1):e490s. doi: 10.6061/clinics/2018/e490s.
12. Van der Horst-Schrivers ANA, Machteld Wymenga AN, Links TP, Willemse PHB, Kema IP, de Vries EGE. Complications of midgut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *Neuroendocrinology*. 2004;80(Suppl 1):28–32. doi: 10.1159/000080737.
13. Major LF, Brown GL, Wilson WP. Carcinoid and psychiatric symptoms. *South Med J*. 1973;66(7):787–790. doi: 10.1097/00007611-197307000-00013.
14. Larsson G, Sjöden PO, Oberg K, Eriksson B, von Essen L. Health-related quality of life, anxiety and depression in patients with midgut carcinoid tumours. *Acta Oncol*. 2001;40(7):825–831. doi: 10.1080/02841860152703445.
15. Russo S, Boon JC, Kema IP, Willemse PH, den Boer JA, Korf J, de Vries EG. Patients with carcinoid syndrome exhibit symptoms of aggressive impulse dysregulation. *Psychosom Med*. 2004;66(3):422–425. doi: 10.1097/01.psy.0000126204.97565.91.
16. Soliday E, Garofalo JP, Smith SR, Warner RRP. Depression and antidepressant use in gastrointestinal carcinoid cancer patients. *J Appl Biobehav Res*. 2004;9(2):80–90. doi: 10.1111/j.1751-9861.2004.tb00093.x.
17. Pezzilli R, Campana D, Morselli-Labate AM, Fabbri MC, Brocchi E, Tomassetti P. Patient-reported outcomes in subjects with neuroendocrine tumors of the pancreas. *World J Gastroenterol*. 2009;15(40):5067–5073. doi: 10.3748/wjg.15.5067.
18. Moretti P, Dennis JL, Stella A, Alpini A, Coticchelli P, Ferolla P, Scarpelli G, Quartesan R, Piselli M. Comorbilità di ansia e depressione nei pazienti con tumori carcinoidi [Comorbidity between anxiety and depression in patients with carcinoid tumors]. *Riv Psichiatr*. 2013;48(4):301–306. Italian. doi: 10.1708/1319.14626.
19. Fröjd C, Larsson G, Lampic C, von Essen L. Health related quality of life and psychosocial function among patients with carcinoid tumours. A longitudinal, prospective, and comparative study. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:18. doi: 10.1186/1477-7525-5-18.
20. Goswami S, Peipert BJ, Helenowski I, Yount SE, Sturgeon C. Disease and treatment factors associated with lower quality of life scores in adults with multiple endocrine neoplasia type I. *Surgery*. 2017;162(6):1270–1277. doi: 10.1016/j.surg.2017.07.023.
21. Beesley VL, Burge M, Dumbrava M, Callum J, Neale RE, Wyld DK. Perceptions of care and patient-reported outcomes in people living with neuroendocrine tumours. *Support Care Cancer*. 2018;26(9):3153–3161. doi: 10.1007/s00520-018-4166-5.
22. Adams JR, Ray D, Willmon R, Pulgar S, Dasari A. Living with neuroendocrine tumors: Assessment of quality of life through a mobile application. *JCO Clin Cancer Inform*. 2019;3:1–10. doi: 10.1200/CCI.19.00025.
23. Hallet J, Davis LE, Mahar AL, Law CHL, Isenberg-Grzeda E, Bubis LD, Singh S, Myrehaug S, Zhao H, Beyfuss K, Moody L, Coburn NG. Patterns of symptoms burden in neuroendocrine tumors: A population-based analysis of prospective patient-reported outcomes. *Oncologist*. 2019;24(10):1384–1394. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0112.
24. Begum N, Hunold H, Gerdes B, Keck T, Waldmann A. Anxiety, depression and quality of life in patients with neuroendocrine neoplasia after surgery. *World J Surg*. 2022;46(6):1408–1419. doi: 10.1007/s00268-022-06479-z.
25. Song L, Cao Y, Li J, Lu M, Tang L. Psychological distress and resilience in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:947998. doi: 10.3389/fendo.2022.947998.
26. Lu D, Andersson TML, Fall K, Hultman CM, Czene K, Valdimarsdóttir U, Fang F. Clinical diagnosis of mental disorders immediately before and after cancer diagnosis: A nationwide matched cohort study in Sweden. *JAMA Oncol*. 2016;2(9):1188–1196. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0483.
27. Seoud T, Syed A, Carleton N, Rossi C, Kenner B, Quershi H, Anand M, Thakkar P, Thakkar S. depression before and after a diagnosis of pancreatic cancer: Results from a national, population-based study. *Pancreas*. 2020;49(8):1117–1122. doi: 10.1097/MPA.0000000000001635.
28. Маркович АА, Анциферов МБ. Новые подходы к диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей. *Фарматека*. 2015;17:20–27. Markovich AA, Antsiferov MB. [New approaches to the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors]. *Farmateka*. 2015;17:20–27. Russian.
29. Tremble JM, Buxton-Thomas M, Hopkins D, Kane P, Bailey D, Harris PE. Cushing's syndrome associated with a chemodectoma and a carcinoid tumour. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(6):789–793. doi: 10.1046/j.1365-2265.2000.00974.x.
30. Шафигуллин МР, Петелин ДС. Нейроэндокринные опухоли и психические расстройства (обзор литературы). *Психические расстройства в общей медицине*. 2016;4:34–38. Shafigullin MR, Petelin DS. [Psychiatric disorders in neuroendocrine tumors (a literature review)]. *Mental Disorders in General Medicine*. 2016;4:34–38. Russian.
31. Thorson A. Studies on carcinoid disease. *Acta Med Scand*. 1958;334:1–132.
32. Wooley O. *The biochemical basis of psychosis*. New-York: John Wiley & Sons, 1962.
33. Singh S, Granberg D, Wolin E, Warner R, Sissons M, Kolarova T, Goldstein G, Pavel M, Öberg K, Leyden J. Patient-reported burden of a neuroendocrine tumor (NET) diagnosis: Results from the First global survey of patients with NETs. *J Glob Oncol*. 2016;3(1):43–53. doi: 10.1200/JGO.2015.002980.
34. Beaumont JL, Cella D, Phan AT, Choi S, Liu Z, Yao JC. Comparison of health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors with quality of life in the general US population. *Pancreas*. 2012;41(3):461–466. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182328045.
35. Pearman TP, Beaumont JL, Cella D, Neary MP, Yao J. Health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors: an investigation of treatment type, disease status, and symptom burden. *Support Care Cancer*. 2016;24(9):3695–3703. doi: 10.1007/s00520-016-3189-z.
36. Hallet J, Isenberg-Grzeda E, Law CHL, Barabash V, Zuckerman J, Singh S, Myrehaug SD, Assal A, Chan WC, Coburn NG, Mahar AL. Incidence of psychiatric illness in patients with neuroendocrine tumors: a comparative population-based analysis. *Support Care Cancer*. 2022;30(11):9635–9646. doi: 10.1007/s00520-022-07365-z.
37. Russo S, Boon JC, Kema IP, Willemse PHB, den Boer JA, Korf J. Patients with carcinoid syndrome exhibit symptoms of aggressive impulse dysregulation. *Psychosom Med*. 2004;66(3):422–425. doi: 10.1097/01.psy.0000126204.97565.91.
38. Lesurtel M, Soll C, Graf R, Clavien P-A. Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(6):940–952. doi: 10.1007/s00018-007-7377-3.
39. Isenberg-Grzeda E, MacGregor M, Bergel A, Eagle S, Espi Forcen F, Mehta R, Matsou-



kas K, Wills J, Reidy-Lagunes D, Alici Y. Antidepressants appear safe in patients with carcinoid tumor: Results of a retrospective review [published correction appears in *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(9):1453]. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(6):744–749. doi: 10.1016/j.ejso.2018.03.010.

40. Curzon G, Bridges PK. Tryptophan metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1970;33(5):698–704. doi: 10.1136/jnnp.33.5.698.

41. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune

system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46–56. doi: 10.1038/nrn2297.

42. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732–741. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029.

43. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, Manatunga A, Gao F, Penna S, Pearce BD, Landry J, Glover S, McDaniel JS, Nemeroff CB. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *Am J Psychiatry*.

2001;158(8):1252–1257. doi: 10.1176/appi.ajp.158.8.1252.

44. Clement D, Ramage J, Srirajakanthan R. Update on pathophysiology, treatment, and complications of carcinoid syndrome. *J Oncol*. 2020;2020:8341426. doi: 10.1155/2020/8341426.

45. Isenberg-Grzeda E, MacGregor M, Matsoukas K, Chow N, Reidy-Lagunes D, Alici Y. Must antidepressants be avoided in patients with neuroendocrine tumors? Results of a systematic review. *Palliat Support Care*. 2020;18(5):602–608. doi: 10.1017/S147895152000005X.

## Mental disorders of the depressive and anxiety spectrum in neuroendocrine tumors: prevalence, pathogenesis, clinical particulars

O.O. Kolyago<sup>1,2</sup> • A.A. Munirova<sup>1,2</sup> • S.V. Ivanov<sup>2,3</sup> • I.S. Stilidi<sup>1</sup>

Neuroendocrine tumors (NETs) are a heterogeneous group of slowly progressing tumors from neuroendocrine cells able to secrete biologically active substances. The most striking clinical manifestation of functioning NETs is the carcinoid syndrome, which is caused by serotonin overproduction and is most often associated with hot flashes, diarrhea, and abdominal pain. The prevalence of depressive and anxiety spectrum disorders in NETs patients can amount to 30–50%. The development of depressive and anxiety spectrum disorders in NETs can occur both through a nosogenic mechanism facilitated by a long pre-diagnostic stage, the presence of a serious disease with severe somatic symptoms and resulting significant decrease in quality of life. The mental disorders may be a result of somatogenic factors, which include an imbalance of significant mediators in the central nervous system (in particular, serotonin), as well as chronic inflammation and abnormalities of the body's immune defense. In the treatment of patients with NETs and verified anxiety and depressive disorders, special attention is paid to the safety of prescribing the first-line therapy, the selective serotonin reuptake inhibitors. The side effects of these agents are related to the activity of serotonin receptor agonists in the gut, which results in diarrhea and increased gastrointestinal motility,

the symptoms similar to the carcinoid syndrome manifestations. The accumulated evidence allows concluding on the relative safety of serotonergic antidepressants in NETs patients, but does not exclude some groups of patients with an increased risk of complications related to an additional effect on serotonin metabolism. Current knowledge on the prevalence, pathogenesis and treatment of depressive and anxiety spectrum disorders, comorbid to NETs, are limited and contradictory. Therefore, further studies with a larger patient samples are required to identify key factors of the pathophysiology and manifestation of mental disorders in NETs patients, which would generally facilitate the optimization of their treatment.

**Key words:** depression, anxiety disorders, neuroendocrine tumor, mental disorders, serotonin

**For citation:** Kolyago OO, Munirova AA, Ivanov SV, Stilidi IS. Mental disorders of the depressive and anxiety spectrum in neuroendocrine tumors: prevalence, pathogenesis, clinical particulars. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(3):178–187. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-015.

Received 5 March 2024; revised 10 June 2024; accepted 17 July 2024; published online 31 July 2024

**Oleg O. Kolyago** – PhD, Psychiatrist, Head of the Department of Psychotherapeutic Assistance<sup>1</sup>; Senior Research Fellow, Department for the Study of Endogenous Mental Disorders and Affective States<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7595-1239>  
✉ Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115522, Russian Federation. E-mail: olegkolyago@yandex.ru

**Adele A. Munirova** – MD, Psychiatrist, Department of Psychotherapeutic Assistance<sup>1</sup>; Junior Research Fellow, Department for the Study of Endogenous Mental Disorders and Affective States<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2592-1388>. E-mail: adele@munirova.ru

**Stanislav V. Ivanov** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department for the Study of Borderline Mental Pathology and Psychosomatic Disorders<sup>2</sup>; Professor, Chair of Psychiatry and Psychosomatics<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9532-7150>. E-mail: stanislvi@gmail.com

**Ivan S. Stilidi** – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Director<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>. E-mail: info@ronc.ru

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

### Authors' contributions

O.O. Kolyago, the study design, data collection and analysis, text writing; A.A. Munirova, data collection and discussion; S.V. Ivanov, the study concept, data analysis, text writing; I.S. Stilidi, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115522, Russian Federation

<sup>2</sup> Mental Health Research Center; Kashirskoe shosse 34, Moscow, 115522, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation