На правах рукописи

Ермилов Олег Владимирович

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
3.1.18 внутренние болезни

Белгород – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Третьяков Андрей Юрьевич

Официальные оппоненты:

1.Бобкова Ирина Николаевна, д.м.н, профессор, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

2.Котовская Юлия Викторовна, д.м.н, профессор, заместитель директора по научной работе Российского геронтологического научно-клинического центра, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «____» _____ 2025 г. в_____ на заседании объединенного диссертационного совета 99.1.012.02, созданного на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» и федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.) и на официальном сайте https://www.pirogov-center.ru.

Автореферат разослан «_____» 2025 г.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета 99.1.012.02 Матвеев
доктор медицинских наук, профессор Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования

Проблема метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета 2-го типа (СД2) по-прежнему сохраняет свою актуальность, несмотря на нынешние более совершенные, чем ранее, диагностические и лечебные программы (М.Б. Анциферов, 2020, И. И. Дедов 2018, 2021). Известно, что рост массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность - ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия способствуют развитию нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена, артериальной гипертензии, и в своей тесной патогенетической связи составляют суть МС. Данная патология определяет значительную физическую, психологическую и социальную дезадаптацию, способствует ранней инвалидизации. Факт высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, преждевременной смертности у пациентов МС и СД2 является общепризнанным. При этом механизмы патогенеза МС и СД2 раскрыты не полностью, а лечение таких больных остается крайне сложной и экономически затратной процедурой.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

Оценка МС и СД2 с позиции их антропогенности определяет необходимость рассмотрения центральных механизмов регуляции и участия системы высшей нервной деятельности в формировании патологии. Такой подход не случаен и основывается на значении неврогенного звена в регуляции эндокринной системы (S. Purkayastha, 2013; Y. Liu 2020; L. Koban, 2021). Помимо традиционной роли гипоталамических структур, доказана причастность гиппокампа (области мозга, ответственной за высшие психические функции, обучение и память) и ряда анатомически и функционально связанных с ним центров в контроле углеводного обмена и формирования инсулинорезистентности (ИР) (K.O. Schubert, 2015; M. Spinelli, 2018). В свою очередь, дислипидемия и рост числа адипоцитов висцеральной жировой ткани непосредственно модулируют нейроциты названных отделов нервной системы (S. Nrecino 2015, О.В. Трач 2019, D. Alfonso 2020).

Существенную роль в методологии изучения соматической патологии играет анализ ее популяционных особенностей. Популяционный принцип исследования в нашей работе нашел отражение в анализе естественной выборки больных, – больных психиатрического стационара. В силу специфичности патогенетических механизмов психических расстройств высшие нейрогенные функции здесь оказываются значительно нарушены. Так, патофизиологическая роль гиппокампа в развитии ИР дополняется его непосредственным вкладом в прогредиентность психических расстройств, начиная уже с продромальной фазы (J.A. Lieberman 2018). Примечательно, что отдельные составляющие метаболического континуума (гипергликемия, инсулинемия, артериальная гипертензия и др.) сопровождают психоз с момента его дебюта.

Указанное своеобразие эндогенных предпосылок связи «психическое заболевание-МС» обуславливает еще и экзогенный модулятор - практика продолжительной или эпизодической психофармакотерапии (ПФТ). Это в первую очередь относится к атипичным нейролептикам (АН), обладающих независимой ролью в формировании ИР (J.J. Caro 2002, F. Gianfrancesco 2003, J. P. Lindenmayer 2003, J. A. Lieberman 2005, M. Álvarez-Jiménez 2008). Однако и нейролептики первого поколения (НПП) способны увеличить долю висцерального жира, дислипидемию, изменять секрецию инсулина, модулируя центральные 5-HT1A рецепторы (D. B. Allison 1999, T. L. Beettnger 2000, R. Perez-Iglesias 2008).

Для больных СД2, страдающих психическими расстройствами, такое влияние ПФТ на углеводный обмен искажается эффектами пероральных сахароснижающих средств. В частности, в основе гипогликемического действия бигуанидов (метформина) лежит уменьшение продукции глюкозы печенью и значений ИР мышечной и жировой ткани; использование атипичных нейролептиков совместно с бигуанидами, существенно изменяет метаболический статус таких больных. Однако на сегодняшний день отсутствуют данные о закономерностях динамики инсулинемии, ИР, значений уровня гликированного гемоглобина (HbAlc) на фоне проводимой терапии психического заболевания не только в самостоятельном режиме, но и в сочетании с пероральными сахароснижающими средствами (бигуанидами, препаратами сульфонилмочевины, глифлозинами).

Таким образом, изучение МС и СД2 путем анализа всего многообразия их проявлений, в том числе у разных континентов больных, позволяет не только понять общие и частные механизмы патогенеза данных нозологий, но и дает возможность разрабатывать новые подходы к их лечению.

Цель диссертационного исследования

Анализ особенностей распространенности, механизмов формирования и терапии метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа у больных шизофренией.

Задачи диссертационного исследования

1.Оценить распространенность нарушений углеводного обмена и сахарного диабета 2 типа в популяции у психически больных, определить частоту встречаемости метаболического синдрома у таких пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

2.Используя показатели липидограммы, антропометрические характеристики, установить особенности метаболического синдрома с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа у больных шизофренией и психически здоровых лиц.

3.Оценить влияние различных режимов психофармакотерапии на уровни общего холестерина, фракций липопротеидов высокой плотности, липопротеидов очень низкой

плотности, триглицеридов, значения коэффициента атерогенности у психически больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

4.Используя показатели инсулинемии, С-пептидемии, уровня инсулинорезистентности (по критериям HOMA-IR и CARO) установить особенности сахарного диабета 2 типа у психически здоровых и больных шизофренией.

5.У лиц, страдающих психическим расстройством и сахарным диабетом 2 типа, оценить значение различных режимов психофармакотерапии и влияние сахароснижающих препаратов на уровень инсулинемии, С-пептидемии и инсулинорезистентности, сравнив результаты с группой психически здоровых пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

6.При наличии и отсутствии нарушений углеводного обмена сравнить анализ показателя гликированного гемоглобина у больных психиатрического стационара и в группе психически здоровых лиц.

Научная новизна результатов исследования

Показано, что нарушения углеводного обмена у больных психиатрического стационара, где широко используется психофармакотерапия распространены чаще, чем среди психически здоровых испытуемых, составляя 14.2%. Установлено, что значительно чаще показатель нарушения гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе выявляется среди женщин (нарушения углеводного обмена $p<0.001$; нарушение толерантности к глюкозе $p<0.001$; нарушение гликемии натощак $p=0.002$).

Обнаружено, что важным показателем клинической выборки психически больных является снижение уровня липопротеидов высокой плотности на 18,2% ($p=0.039$) и увеличение значения коэффициента атерогенности на 46% ($p=0.027$), причем такая межгрупповая разница достигается результатом показателя у женщин ($p<0.001$, $p=0.009$). Распространенность метаболического синдрома при сахарном диабете 2 типа у пациентов психиатрического стационара не имеет различий с таковой у психически здоровых лиц.

Установлено, что к отличительным особенностям больных с сахарным диабетом 2 типа, страдающих психическим расстройством, в сравнении с контролем, вне зависимости от пола, относятся существенно более низкие величины инсулинемии ($p=0.046$), С-пептидемии ($p=0.041$) и инсулинорезистентности, по критериям HOMA-IR ($p=0.043$) и CARO ($p=0.029$); данный гормональный статус здесь достигался одинаковой с контрольной группой средней суточной дозой сахароснижающих средств-стимуляторов продукции инсулина (гликлазид, глибенкламид), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) при существенно меньшей дозе метформина ($p<0.05$).

Выявлено, что при терапии шизофрении нейролептиками первого поколения вне зависимости от значений гликемии уровень гликированного гемоглобина ниже, чем у психически здоровых пациентов.

Практическая значимость

Предложена модель клинико-лабораторного обследования и контроля терапии больных шизофренией с оценкой нарушений липидного и углеводного обменов. Выявлено, что специфика лабораторного профиля МС и СД2 при шизофрении, в первую очередь, определяет необходимость учета влияния психофармакотерапии, сахароснижающих препаратов и требует коррекции доз при назначении соответствующих лекарственных средств у данного контингента пациентов, мониторинга уровня гликемии и гликированного гемоглобина с проведением глюкозотолерантного теста при их повышении и, при необходимости, дополнительного включения в диагностическую программу исследования липидограммы, уровней инсулинемии, С-пептидемии.

Методология и методы исследования

Предмет исследования – механизмы возникновения и течения компонентов метаболического синдрома и углеводного обменов при помощи проведения комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования. Объект исследования – уравновешенные по основным демографическим и антропометрическим характеристикам пациенты с шизофренией и психически здоровые испытуемые, находившиеся на стационарном лечении в общепсихиатрических отделениях ОГКУЗ «Белгородская областная клиническая психоневрологическая больница», соматических отделениях ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа».

Критерии включения больных в опытные группы: 1.Пациенты, давшие согласие на участие в исследовании; 2.Больные СД2 (диагноз СД выставлен в соответствии с Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) 1995 и согласно диагностическим критериям клинических рекомендаций РАЭ 2021 г. (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. – 10-й выпуск (дополненный). – М.; 2021, ВОЗ 1999-2013); 3.Больные с установленным диагнозом шизофрении (диагноз выставлен в соответствии с МКБ-10 и согласно диагностическим критериям клинических рекомендаций РОП «Диагностика и лечение шизофрении» 2014 г.); 4.Больные с МС (Клинические рекомендации - Ожирение 2020 г. РАЭ, Клинические рекомендации МЗ РФ - Нарушения липидного обмена 2023 г.).

Критерии исключения: 1.Пациенты, использующие лекарственные препараты с известным влиянием на углеводный обмен: глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, α- и β-адреномиметики, β-адреноблокаторы, тиазидные диуретики, никотиновая кислота, и другие; 2.Пациенты с

сахарным диабетом 2 типа, использующие для его коррекции инсулинотерапию; 3.Пациенты с латентным аутоиммунным диабетом взрослых и сахарным диабетом взрослого типа у молодых; 4.Патология экзокринной части поджелудочной железы, резекция поджелудочной железы; 5.Пациенты с эндокринопатиями: акромегалия, синдром Кушинга, гипертиреоз и другие.

Методы исследования – использован комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1.У лиц с психическим расстройством нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе встречаются чаще у женщин, чем у мужчин и у психически здоровых лиц.

2.Состояние липидного обмена, в ситуации коморбидности метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, характеризуется более низкой концентрацией липопротеидов высокой плотности и значительно превосходящим контрольные значения показателем коэффициента атерогенности.

3.Изменения показателей липидограммы у психически больных не сопряжены с фактором краткосрочной психофармакотерапией атипичными нейролептиками, используемыми как самостоятельно, так и в комбинации с нейролептиками первого поколения.

4.Сахарный диабет 2 типа, вне зависимости от пола, в отличие от пациентов без психической патологии, отличают более низкие уровни инсулинемии, С-пептидемиии и инсулинорезрстентности (HOMA-IR и CARO).

5.Изменения уровней инсулина, С-пептида и показателя инсулинорезистентности у психически больных не сопряжены с фактором краткосрочной психофармакотерапией атипичными нейролептиками, используемыми как самостоятельно, так и в комбинации с нейролептиками первого поколения; в этой группе снижение концентрации инсулина, С-пептида и показателя инсулинорезистентности ассоциировано с меньшей суточной дозой метформина, наряду с равной в контрольной группе суточной дозой других сахароснижающих средств.

6.В условиях нормогликемии и нарушений углеводного обмена уровень гликированного гемоглобина при использовании нейролептиков первого поколения, значительно ниже, чем в соответствующих группах пациентов без психической патологии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа на тему «Особенности метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа у больных шизофренией» соответствует паспорту специальности 3.1.18. – Внутренние болезни по п. 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений

патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», п. 3 «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» и п. 5 «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов». Область – «Медицинские науки».

Внедрение результатов работы в практику и учебный процесс

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику работы эндокринологического, гастроэнтерологического отделений ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», общепсихиатрических отделений ОГКУЗ «Белгородская областная клиническая психоневрологическая больница». Материалы применяются для проведения обследования и лечения больных шизофренией с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

Основные научные положения диссертационной работы используются в научно-педагогической работе циклов усовершенствования интернов, ординаторов, курсантов, проходящих сертификационные циклы повышения квалификации Института дополнительного медицинского и фармацевтического образования, аккредитации и сертификации ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИУ «БелГУ».

Апробация диссертации

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России, заседание от 03.12.2019 года, протокол № 25. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета медицинского института 17.11.2014 года, протокол № 4. Тема диссертации скорректирована на совместном заседании кафедр факультетской терапии, госпитальной терапии, семейной медицины, фармакологии и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России от 10.11.20г. Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр факультетской терапии, госпитальной терапии, семейной медицины, фармакологии и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России от 06.09.24г, протокол №060924.

Публикации и участие в научных конференциях, посвященных теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 26 печатных работ, в том числе 9 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных исследований, 4 публикации в реферативной базе SCOPUS, 2 монографии и 1 руководство для врачей.

Основные положения и результаты диссертационного исследования представлены на: научной сессии медицинского института НИУ «БелГУ» «Взгляд будущих специалистов на проблемы современной медицины», Белгород, 2016 г., III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва, 2017 г., Межрегиональной научно-практической конференции «Трудный пациент в психиатрической практике», Санкт-Петербург, 08 декабря 2017 года, Неделе науки-2018 Медицинского института «НИУ БелГУ», V ежегодной межвузовской научно-практической конференции «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы-2019», всероссийской научно-практической конференции «II Кандинские чтения» (Чита, 10-11 июня 2021 года), IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва, 2021 г., XV Всероссийской школе молодых психиатров (Суздаль, 23-27 сентября 2021 года, работа вошла в список победителей), на Международном конгрессе «Ожирение и метаболические нарушения: Осознанная перезагрузка». 5-7 октября 2023 года, Москва; всероссийской конференции с международным участием «Кардиоваскулярная фармакотерапия» совместно с Научно-практической конференцией с международным участием «Желудочковые нарушения ритма сердца: диагностика, лечение, профилактика», 2 декабря 2023 года, Москва.

Личный вклад автора

Весь объём клинических наблюдений и нейрофизиологических исследований осуществлён при непосредственном участии диссертанта. Автором составлен дизайн, определены цели и задачи, выбраны методы исследования, спланировано проведение исследования по всем разделам диссертации, проведён обзор научной литературы по исследуемой проблеме. Диссертант самостоятельно провёл антропометрическое исследование пациентов, сбор лабораторных и инструментальных данных, их последующую интерпретацию. Автором лично подготовлены публикации по теме работы, а также принято участие в конференциях с докладами о результатах проводимой работы.

Структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалу и методам исследования, результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя использованной литературы. Материалы исследования

изложены на 142 страницах машинописного текста, иллюстрированы 10 рисунками, 31 таблицей. Библиографический указатель включает 253 источника, в т. ч. 42 отечественных и 211 зарубежных.

Основное содержание работы

Материалы и методы

Работа проводилась в течение 2014-2025 годов на базе ОГКУЗ «Белгородская областная клиническая психоневрологическая больница», ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа».

Работа (поперечное клиническое исследование) осуществлялась в три этапа: 1-й - скрининг гликемии у больных шизофренией (n=672; возраст — 47[37-56] лет; вес — 75[70-80] кг; рост — 167[160-173] см; индекс массы тела (ИМТ) — 27,1[24.8-29.1]) кг/м^2) и у психически здоровых лиц (n=1202; возраст — 52[40-61] лет; вес — 79.5[67-92] кг; рост —167[161-174] см; ИМТ — 27,127.8[24.3 32.5] кг/м^2), находящихся на стационарном лечении; 2-й - формирование 2-х когорт больных СД2: исследуемой (пациенты с шизофренией, n=52; возраст — 54[49-61] лет; окружность талии (ОТ) — 108[96-115] см; вес — 87 [70-103] кг; рост — 165[157-175] см; ИМТ — 31.8[26-34.9] кг/м^2; продолжительность СД2 — 4[2-5] лет) и контрольной (психически здоровые лица, n=77; возраст — 54[43-62] лет; ОТ — 103[95-117] см; вес — 97[80-106] кг; рост — 169[161-178] см; ИМТ — 32.7[30.2-39] кг/м^2; продолжительность СД2 — 3.5[0-7] лет) с изучением особенностей компонентов МС, концентраций инсулина, С-пептида, ИР; 3-й этап - определение уровней HbAlc среди больных шизофренией без нарушений углеводного обмена (n=87), находящихся на различных режимах ПФТ. В дальнейшем эта группа была уменьшена при уравновешивании (n=65; возраст — 47[35-55] лет; вес — 69[61-80] кг; рост — 168[165-172] см; ИМТ — 24.3 [21.6-28.6] кг/м^2) по основным демографическим и антропометрическим характеристикам с группой психически здоровых пациентов также без нарушений углеводного обмена (n=73; возраст — 48,5 [38-54] лет; вес — 75 [63,5-80] кг; рост — 170 [164-175,5] см; ИМТ — 25,4 [22,39-27,67] кг/м^2).

В обеих когортах выполнен скрининг гликемии, дополненный, при выявлении отклонений от нормальных значений, глюкозотолерантным тестом, проведено общеклиническое исследование (общий анализ крови - анализатор Sysmex-2000, общий анализ мочи - анализатор URISYS 400, микроальбуминурия - анализатор Микролаб 600), оценены значения показателей липидограммы (липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), общий холестерин (ОХс), триглицериды (ТГ), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), дополнительно производилось вычисление коэффициента атерогенности — КА и расчет значений холестерина, не связанного с ЛПВП (Хс-не-ЛВП), анализатор Cobas c-311, Roche, Швейцария, определены

биохимические показатели (С-пептид (СП), инсулин (тест-системы Elecsys Insuline, Elecsys C-peptide методом иммуноэлектрохемилюминисцентного анализа, анализатор Cobas E-411, Roche, Швейцария), HbAlc (анализатор Cobas b 101, Roche, Швейцария) в плазме крови), мочевина и креатинин (анализатор Cobas c-311, Roche, Швейцария) рассчитаны показатели ИР (по индексу HOMA-IR и CARO), скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта. Полученные материалы были обработаны в R (версия 4.4.2) и STATISTICA 10.0 («StatSoft, Inc.», США). Размер выборки рассчитан исходя из правила большого эффекта (коэффициент d-Коэна=0,8). Различия между двумя группами для непрерывных переменных с неправильным распределением, выраженных медианой, 25 и 75 квартилем, рассчитаны по U-критерию Манна-Уитни, категориальные переменные сравнивались с использованием критерия χ^2.

Оценка специфики МС и СД2 состояла в формировании группы пациентов с шизофренией психиатрического стационара, n=672: 314 мужчин (46.7%), 358 женщин (53.3%). У 43 (6.4%) пациентов - 16 мужчин и 27 женщин, диагноз СД2 был установлен ранее. Кроме того, в тесте с нагрузкой глюкозой дополнительно выявлены 9 случаев СД2 (5 женщин и 4 мужчины, всего 52 человека с СД2 (7,7%)). Кроме того, имело место у 25 (3.7%) испытуемых (21 женщина и 5 мужчин) состояние нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), еще у 19 (2.8%) лиц (16 женщин и 3 мужчин) – нарушение гликемии натощак (НГН). Таким образом, нарушения углеводного обмена (НУО) присутствовали у 96 человек (14.2%), страдающих шизофренией. В итоге число лиц с установленным СД2 составило 52 человека: 20 мужчин, 32 женщины.

Все пациенты основной группы страдали параноидной формой шизофрении (продолжительность психического заболевания 22 [16-34.25] лет). У 10 (19,2%) пациентов (8 мужчин, 4 женщины) психическое заболевание характеризовалось периодическим (рекуррентным) типом течения, у 22 (38,5%) человек (4 мужчин, 16 женщин) приступообразно-прогредиентным, у оставшихся 20 (42,3%) испытуемых (8 мужчин, 12 женщин) непрерывно-прогредиентным. Ведущими синдромами здесь были параноидный у 24 (46,2%) пациентов (8 мужчин, 16 женщин), аффективно-бредовый у 6 (11,5%) пациентов (2 мужчин, 4 женщины), галлюцинаторный у 8 (15,4%) пациентов (4 мужчин, 4 женщины), тревожно-депрессивный у 4-х (7,7%) женщин, маниакальный у 6-и (11,7%) мужчин, а также по 2 примера кататонического и психопатоподобного синдрома у 4-х (7,5%) женщин. Наиболее часто присутствовал эмоционально-волевой личностный дефект (44 (85%) пациента, 12 мужчин и 32 женщины), у оставшихся 8-х мужчин по 4 примера параноидного (7,5%) и психопатоподобного (7,5%). Все пациенты имели инвалидность по психическому заболеванию: 1-я группа — 16 пациентов; 2-я группа — 30 пациентов; 3-я группа — 6 пациентов.

В лечении психических расстройств использовались НПП (галоперидол, хлорпромазин, левомепромазин, хлопротексен, трифлуоперази, зуклопентиксол) и АН (сертиндол, клозапин,

кветиапин, рисперидон, оланзапин). С целью предовращения и контроля лекарственно-индуцированных экстрапирамидных симптомов использовался циклодол. Из антидепрессантов (АД) 4 пациента получали флуоксетин.

При оценке их соматического состояния у 44 пациентов (12 мужчин, 32 женщины) констатирован абдоминальный тип ожирения и от 2-х до 4-х дополнительных критериев МС. По соотношению сроков дебюта двух заболеваний больные распределились следующим образом: у большинства пациентов (49) СД2 имел «отсроченный» характер и лишь в 3 наблюдениях предшествовал дебюту психического расстройства.

Контрольная группа психически здоровых лиц, сопоставимая по основным демографическим и антропометрическим характеристикам, включала 1202 пациента (663 женщин [55,2%], 539 мужчин [44,8%]), находившихся на лечении в соматическом отделении и не получавших препараты-модуляторы углеводного обмена. Для выявления у испытуемых с нарушенной гликемией СД2 был также проведен пероральный тест на толерантность к глюкозе. Установлено, что СД2 имел место у 77 (6.4%) человек (34 мужчины, 43 женщины), из них у 48 (19 мужчин, 29 женщин) диагноз был установлен ранее, а у 29 человек (15 мужчин, 14 женщин) в ходе нашего исследования, еще у 10 пациентов наблюдали случаи НТГ (5 мужчин и 5 женщин; 0.8%), и у 11 НГН (3 мужчин и 8 женщин; 0.9%). Общее число НУО 98 (8,1%): из них СД2 77, 10 случаев НТГ и 11 с НГН. Из 77 пациентов с СД2 у 75 человек (33 мужчины, 42 женщины) констатирован МС.

Полученные результаты

В работе предпринята попытка оценки роли системы высшей нервной деятельности в формировании соматической патологии и конкретизации участия высших регуляторных механизмов в генезе НУО, МС и СД. Для решения поставленных задач использован исследовательский подход, позволяющий проследить связь заболеваний с нейрогенными процессами посредством использования популяционного метода и анализа специфических особенностей изучаемых нозологических форм у больных психиатрического стационара. При психических заболеваниях, как известно, нарушены высшие психические функции и центральные интегративные механизмы.

На первом этапе изучена частота встречаемости промежуточных состояний гипергликемии и СД2. Установлено, что распространенность данных расстройств у женщин психиатрической группы значительно выше (χ^2= 18.465; p<0,001). Ведущая роль в этой патологии относится к НТГ (χ^2=20.997; p<0,001) и НГН (χ^2=10.191; p=0,002). Наоборот, у мужчин подобная межгрупповая разница отсутствовала (таблица 1).

Таблица 1

Распространенность и формы нарушений углеводного обмена в психиатрической (n=672) и соматической (n=1202) выборках

	Больные шизофренией, n муж / n жен - 314/358	Психически здоровые, n муж / n жен - 539/663	p
Общее количество случаев НУО	96(14,2%)	98(8,1%)	**<0.001**
Мужчины	27	42	>0.05
Женщины	69	56	**<0.001**
Общее количество случаев СД2	52(7,7%)	77(6,4%)	>0.05
Мужчины	20	34	>0.05
Женщины	32	43	>0.05
Общее количество случаев НТГ	25(3,7%)	10(0,8%)	**<0.001**
Мужчины	4	5	>0.05
Женщины	21	5	**<0.001**
Общее количество случаев НГН	19(2.8%)	11(0.7%)	**0.003**
Мужчины	3	3	>0.05
Женщины	16	8	**0.002**

достоверность p по критерию χ^2; НУО - нарушения углеводного обмена; СД2 - сахарный диабет 2 типа, НТГ - нарушение толерантности к глюкозе, НГН - нарушение гликемии натощак

У больных СД2 проведено исследование концентрации ЛПВП, ОХс, ТГ, ЛПОНП, холестерина, не связанный с ЛПВП (Хс-не-ЛВП), рассчитано значение КА, определены концентрации инсулина и СП с расчетом показателей ИР. Установлено, что на фоне практически совпадающих главных антропометрических характеристик, психически больных, в отличие от контрольной группы с СД2, характеризует существенно меньшие уровни ЛПВП и более высокие значения КА. Так, концентрация ЛПВП на 18,2% (p=0.039) при психическом заболевании уступала контрольным значениям, а показатель КА на 46% (p=0.027) их превосходил (таблица 2). Причем такая межгрупповая разница в большей степени достигалась результатом показателей у женщин (32 женщины в исследуемой группе и 43 женщины в контрольной; НПВП - p<0.001; КА - p=0.002), тогда как для мужчин подобное правило отсутствовало (p>0.05, p>0.05). Данное обстоятельство корреспондируется с известным фактом взаимосвязи МС и НУО.

Таблица 2

Характеристика липидного обмена у больных шизофренией и психически здоровых с сопутствующим СД2

Критерий	Больные шизофренией, n=52	Психически здоровые, n=77	p
Возраст, лет	54 [49-61]	54[43-62]	>0.05
Окружность талии, см	108 [96-115]	103[95-117]	>0.05
Вес, кг	87 [70-103]	97 [80-106]	>0.05
Рост, см	165 [157-175]	169 [161-178]	>0.05
Индекс массы тела, кг/м2	31.8 [26-34.9]	32.7 [30.2-39]	>0.05
Стаж сахарного диабета, лет	4 [2-5]	3.5 [0-7]	>0.05
ЛПВП, ммоль/л	1,1[1,0-1,24]	1,23[1,09-1,51]	**0.039**

ОХс, ммоль/л	5,35[4,55-6,24]	4,63[4,06-5,8]	>0.05
ТГ, ммоль/л	1,9[1,58-2,1]	1,58[1,22-2,56]	>0.05
КА, ед	3,8[3,-4,5]	2,75[1,85-3,72]	**0.027**
ЛПОНП, ммоль/л	1,02[0,84-1,18]	0,73[0,59-1,2]	>0.05
Хс-не-ЛВП	4,15[3-5,06]	3.43[2,74-4,4]	>0.05
сАД, мм рт ст	137[130-150]	143[130-155]	>0.05
Глюкоза, ммоль/л	6.3[5.5-7.7]	7.4 [6.1-9.7]	>0.05
HbAlc, %	6.3[5.9-7.6]	7.6[6.3-9.7]	**0.022**
С-пептид, нг/мл	2.97 [2.03-3.44]	3.14 [2.74-4.1]	**0.041**
Инсулин, мкед/л	8.1[4-13.8]	12.3[9-17.4]	**0.046**
HOMA-IR	2.54[1.3-4.08]	5.51[2.55-6.81]	**0.043**
CARO	1.04 [0.63-1.43]	0,64[0,45-0,87]	**0.029**

Me [lq-uq], медиана и межквартильные значения, достоверность p по критерию Т Манна–Уитни; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; ОХс – холестерин; КА – коэффициент атерогенности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; сАД – систолическое артериальное давление; Хс-не-ЛВП — холестерин, не связанный с ЛПВП; HbAlc — гликированный гемоглобин

Примечательно, что клинической картине шизофрении свойственна волнообразность течения с наличием обострений. Эти обострения, среди прочего, сопровождаются отказом пациентов от систематического использования лекарственных препаратов, в том числе и холестеринснижающих. То есть, оценить отсроченный эффект последних у данной когорты пациентов является крайне затруднительным, по причине отсутствия их длительного приема. Кроме того, в основной группе использовали статины 12 человек, а в контрольной группе их использовали всего 19 пациентов ($p>0.05$).

Используя в качестве конечной точки одно из сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) или связанную с ними смерть больного с МС проведен анализ 3-летней выживаемости больных с МС, демонстрирующий худший прогноз в психиатрической группе (рис. 1). Медиана времени наступления события при сочетании МС-шизофрения составила 10 (95% доверительный интервал [ДИ] 9-13) нед., тогда как без психической патологии 16 (95% ДИ 14-22) нед. ($p<0,001$).

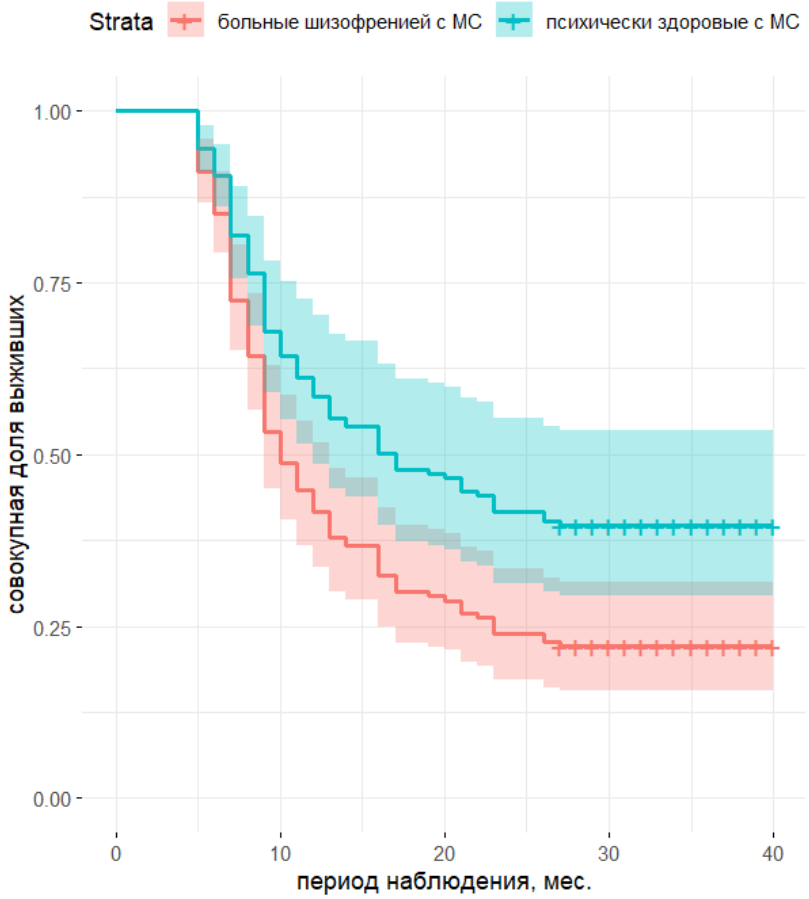

Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера 3-летней выживаемости больных МС без психической патологии и страдающих шизофренией.

Известно, что купирующие обострения шизофрении нейролептики способствуют уменьшению тонуса симпатической нервной системы, снижению уровня катехоламинов в крови и, как следствие, обладают плейотропным гипотензивным эффектом. Дополнительно, развивающийся дефект личности способствует снижению чувствительности к внешним раздражителям и прессорным влияниям центральной нервной системы. Данные механизмы в стадии ремиссии способствуют нормализации артериального давления и снижению потребности в использовании гипотензивных препаратов. В изученных случаях в основной группе гипотензивные препараты принимало только 10 человек, в то время как в контрольной их было 35 (χ^2=8.28; p=0.004). При этом уровни систолического артериального давления в обеих когортах были сопоставимы (p>0,05). Также группу пациентов с психическим расстройством, в отличие от психически здоровых лиц с СД2, характеризовала существенно меньшая величина инсулинемии и уровня СП. Так, концентрации инсулина на 27.1% (p=0.046), а СП на 8.95% (p=0.041) при психозе уступали контрольным значениям. Дополнительно, величины HOMA-IR и CARO при психозе отличались от цифр в группе психически здоровых лиц соответственно на 38,1% (p=0.043) и 33.5% (p=0.029), указывая на меньшую ИР при шизофрении.

Использованы модели логистической регрессии для проверки влияния объясняющих переменных на появление указанных неблагоприятных событий у больных психиатрического стационара. Созданы две многофакторные модели прогнозирования: клиническая, с учетом данных возраста, индекса массы тела, уровня гликемии, HbAlc (непрерывные переменные) и пола (категориальная переменная) и улучшенная с введением в первую модель показателя инсулинемии (непрерывная переменная). Вторая модель показала бо́льшую прогностическую значимость: площади под ROC-кривой исходной (60,1%;95%ДИ 43,2-62,9%) и улучшенной (83,6%; 95%ДИ 74,7-92,6%) модели в тесте DeLong's с Z = -3.23 (p= 0.0013**,** рис.2).

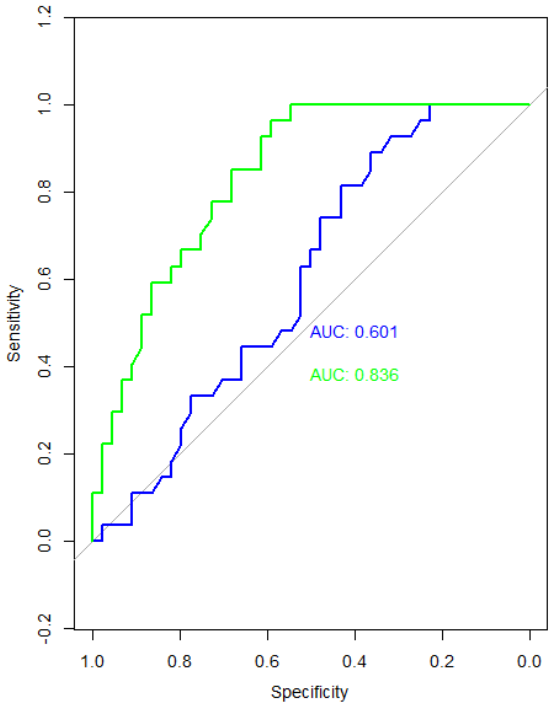

Рис. 2. Точность прогнозирования сердечно-сосудистых событий у больных с шизофренией в клинической модели (синяя ROC-кривая) и при интеграции в нее показателя инсулинемии (зеленая ROC-кривая).

Еще одной важной характеристикой шизофрении с коморбидным СД2 в нашем случае был показатель HbAlc, в среднем на 11.6% находящийся ниже его уровня у больных без психической патологии (p=0.022). Следует особо подчеркнуть, что для исключения возможности неверной трактовки факта гипоинсулинемии при СД2 в опытную и контрольную группы не включали случаи с латентным аутоиммунным диабетом взрослых и сахарным диабетом взрослого типа у молодых, а также пациентов с патологией экзокринной части поджелудочной железы согласно критериям исключения.

Известно, что АН обладают рядом метаболических эффектов, включая рост массы тела, влияние на углеводный обмен и ИР. В связи с этим обстоятельством для конкретизации роли фактора ПФТ в трансформации липидного обмена (ЛПВП, ОХс, ТГ, КА, ЛПОНП) и СД2 при шизофрении (специфики инсулинемии, СП и ИР) были сформированы две группы больных: в одной, с преобладающим числом больных, при терапии не использовали АН, в другой- последние

применялись либо в виде монотерапии, либо в комбинации с НПП (таблица 3). Средняя продолжительность терапии составляла 45 дней.

Таблица 3

Характеристика лекарственной коррекции шизофрении у больных с нарушением углеводного обмена

Критерии	Больные шизофренией, n =52
Средняя продолжительность предшествующей психофармакотерапии, сут;	45
АН, n (м/ж)	16(4/12)
НПП, n (м/ж)	2(2/0)
НПП+НПП+АН, n (м/ж)	2(0/2)
НПП+НПП+Ц, n (м/ж)	16(4/12)
НПП+ АН+АД, n (м/ж)	2(2/0)
НПП+Ц, n (м/ж)	12(6/6)
НПП+Ц+АД, n (м/ж)	2(2/0)

Me [lq-uq], медиана и межквартильные значения; АН – атипичный нейролептик, НПП – нейролептик первого поколения, Ц – циклодол, АД – антидепрессант.

Оказалось, что такого срока приема АН недостаточно для формирования сколько-нибудь заметных сдвигов концентрации ЛПВП, ОХс, ЛПОНП, инсулина, СП в сыворотке крови, а также КА и ИР: по данным параметрам здесь имело место практически полное совпадение с результатами этих показателей у психически больных, получавших только НПП ($p>0,05$). Увеличение содержания ТГ плазмы крови в последней группе находилось на уровне тенденций.

Известно, что пероральные сахароснижающие препараты, используемые в терапии СД2, - универсальные факторы непосредственного или опосредованного влияния на уровень инсулинемии. Их прием изменяет уровень гликемии, инсулинемии и ИР.

Тактика терапии СД2 в обеих группах включала таблетированные лекарственные средства из группы бигуанидов (метформин), препараты сульфонилмочевины (глибенкламид или гликлазид) и глифлозины (эмпаглифлозин или дапаглифлозин). В ходе анализа установлено, что психически больные пациенты получали несколько меньшие дозы глибенкламида ($p=0.060$), бигуанидов в монотерапи ($p=0.015$) и в комбинации с гликлазидом ($p=0.045$) – таблица 4.

Таблица 4

Характеристика лекарственной коррекции сахарного диабета 2 типа в психиатрической и соматической группах

Препарат, число больных (n)/ доза	Больные шизофренией, n=52	Психически здоровые, n=77	p_1 p^2
Глибенкламид, n мг/сут	9 5[3.5-5]	7 6.75[5-8.5]	>0.05 0.060
Гликлазид, n мг/сут	6 60	8 60	>0.05 1.0
Метформин, n	20	34	>0.05

мг/сут	750[500-1000]	1000[1000-1500]	**0.015**
Метформин+гликлазид, n мг/сут	11 875[750-1000]/60	15 1500[1000-1500]/60	>0.05 **0.045**
Дапаглифлозин, n мг/сут	1 10	4 10	>0.05 1
Эмпаглифлозин, n мг/сут	5 10	9 10	>0.05 1

Me[lq-uq] — медиана, межквартильные значения; достоверность p_1 по критерию χ^2; достоверность p_2 по критерию Т Манна–Уитни

Установлено, что для больных шизофренией, получающих метформин, в отличие от психически здоровых лиц с СД2, характерна существенно меньшая величина СП и инсулинемии (повторим: среднесуточная доза препарата у последних была значительно выше). Так, в случае приема метформина в монотерапии, концентрация СП на 31.1% (p=0.021) уступала контрольным значениям, а при комбинировании его с гликлазидом значения инсулинемии были ниже контрольных на 45.6% (p=0.029).

Дополнительно, величины HOMA-IR и CARO в ходе такой терапии психического заболевания также отличались от показателей в группе психически здоровых лиц соответственно на 67% (p=0.014) и 66% (p=0.018), указывая на достижение меньшего уровня ИР у лиц с шизофренией (таблица 5). В ходе дополнительной дифференциальной оценки С-пептидемии / инсулинемии и ИР у лиц с СД2 психиатрической и соматической групп отдельно проанализированы только случаи с впервые выявленным СД2, где влияние фактора сахароснижающей терапии на данные показатели исключалось. Оказалось, что в этом случае концентрации инсулина (p>0.05), СП (p>0.05) и значения ИР (HOMA-IR, (p>0.05; CARO, (p>0.05) при шизофрении сопоставимы с контролем.

Таблица 5

Значения инсулинемии, С-пептидемии и ИР в сравниваемых группах больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от схемы его коррекции.

Показатель		Больные шизофренией, n=52	Психически здоровые, n=77	p
С-пептид, нг/мл	Глб или Гкл	3.05[2.64-3.6]	3.53[2.74-7.16]	>0.05
	Мет	2.15[1.69-2.81]	3.12[2.8-3.87]	**0.021**
	Мет+Гкл	3.1[2.08-3.78]	2.9[2.35-3.4]	>0.05
	Эмп или Дап	2.9[2.21-3.45]	3.32[2.61-3.62]	>0.05
Инсулин, мкед/мл	Глб или Гкл	11.8[7.45-17.05]	10.1[7.9-22.5]	>0.05
	Мет	6.9[4-13.8]	12.3[9.1-17.4]	>0.05
	Мет+Гкл	6.11[3.06-10.05]	13.4[11-17.1]	**0.029**
	Эмп или Дап	10.2[8.96-15.79]	11.1[8.2-19.55]	>0.05
HOMA-IR (<3,4)	Глб или Гкл	2.99[2.31-4.88]	3.07[2.48-7.8]	0.625
	Мет	1.47[1.38-3.37]	4.45[2.55-7.04]	**0.014**
	Мет+Гкл	2.31[0.72-3.85]	3.64[3.38-4.44]	>0.05
	Эмп или Дап	2.72[1.12-4.31]	3.97[2.89-7.7]	>0.05
CARO (>0,3)	Глб или Гкл	0.52[0.36-0.94]	0.7[0.35-0.86]	>0.05

	Мет	1.19[0.49-1.6]	0.69[0.5-1.05]	>0.05
	Мет+Гкл	1.36[0.89-1.74]	0.45[0.28-0.6]	**0.018**
	Эмп или Дап	0.51[0.26-0.90]	0.71[0.34-0.99]	>0.05

Глб – глибенкламид, Гкл – гликлазид, Мет – метформин, Эмп — эмпаглифлозин, Дап- дапаглифлозин; Me[lq-uq] — медиана, межквартильные значения; достоверность p по критерию Т Манна–Уитни

Принимая во внимание особенности значений HbAlc при сочетании «шизофрения-СД2», полученных на предыдущем этапе, дополнительно были определены его уровни у 87 пациентов психиатрического стационара без НУО в зависимости от тактики фармакотерапии: из 87 пациентов 36 получали АН, в остальных 51 случаях использовали НПП. Оказалось, что, независимо от пола, при терапии АН уровень HbAlc существенно ($p<0,001$) превосходил этот показатель, установленный у больных, которые обходились без АН (рис. 3).

В дальнейшем эта группа была уменьшена при уравновешивании (34 мужчины, 31 женщина, всего 65 пациентов) по основным демографическим и антропометрическим характеристикам с группой психически здоровых пациентов также без нарушений углеводного обмена: 73 испытуемых без психической патологии (35 мужчин и 38 женщин).

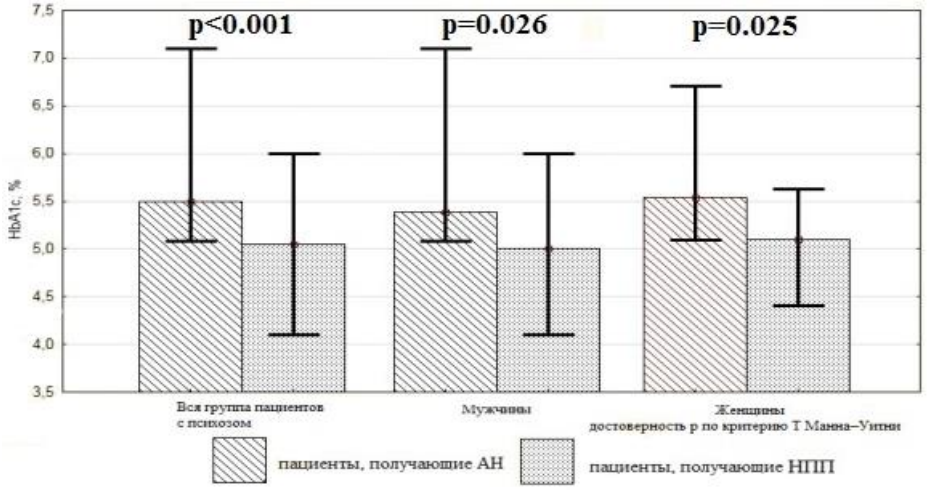

Рис. 3. Уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) при отсутствии нарушений углеводного обмена в психиатрической группе в зависимости от тактики терапии шизофрении.

При сравнении результатов всей когорты психически больных с контрольной группой, отмечены более низкие значения HbA1c ($p=0.052$), причем достигалось это за счет той части пациентов, которая получала НПП ($p<0.05$). Наоборот, у больных, использующих АН, концентрация HbA1c приближалась к значениям психически здоровых лиц ($p>0.05$).

В качестве возможной причины несоответствия между относительно равным с контролем уровнем гликемии у психически здоровых и больных шизофренией, может выступать фактор ПФТ НПП. К примеру, ранее доказано, что некоторые препараты первого поколения (галоперидол и др.) при длительном приеме способны снижать средние значения HbA1c, модулируя активность дегликирующих и/или антигликирующих систем при психической патологии. Кроме того, необходимо учитывать значительную вариабельность данного показателя.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов психиатрического стационара происходит трансформация процессов липидного и углеводного обменов: частое присутствие промежуточных состояний гипергликемии, б*о*льшая выраженность дислипидемии у женщин. Кроме этого, всю группу психически больных пациентов характеризуют более низкие уровни инсулинемии, С-пептидемии, значения величины ИР и HbA1c. Указанные особенности с учетом влияния применяемых антипсихотических и пероральных сахароснижающих препаратов, свидетельствует о необходимости мониторинга соответствующих показателей в процессе лечения.

Выводы

1.Распространенность нарушений углеводного обмена (14.2%; $p<0.001$), преимущественно за счет нарушения толерантности к глюкозе (3.7%; $p<0.001$) и нарушения гликемии натощак (2.8%; $p<0.001$), при шизофрении встречаются достоверно чаще чем у психически здоровых лиц (у женщин больных шизофренией, чаще чем у мужчин).

2.Разница в показателях липидного обмена, за счет низких уровней фракций липопротеидов высокой плотности (29.1% $p<0.001$) и более высоких значений коэффициента атерогенности (35.1% $p=0.009$), отличает женщин психиатрической выборки от психически здоровых пациенток.

3.Дислипидемия при шизофрении не связана с практикой краткосрочной терапии атипичными нейролептиками, как в самостоятельном режиме, так и в комбинации с нейролептиками первого поколения.

4.Больных шизофренией, страдающих сахарным диабетом 2 типа, в отличие от психически здоровых лиц с данной эндокринологической патологией, характеризуют более низкие концентрации инсулина (27.1%; $p=0.046$) и С-пептида (8.95%; $p=0.041$) в сыворотке крови, наряду с меньшими значениями инсулинорезистентности по критериям HOMA-IR (38.1%; $p=0.043$) и CARO (33.5%; $p=0.029$).

5.Снижение показателей инсулинемии, С-пептидемии и инсулинорезистентности при шизофрении не связано с практикой ее короткосрочной терапии атипичными нейролептиками, как в самостоятельном режиме, так и в комбинации с нейролептиками первого поколения. При этом состояние гипоинсулинемии/С-пептидемии и снижение инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа у психически больных ассоциировано с меньшей, чем в контрольной группе, средней суточной дозой метформина (как в монотерапии, 25%; $p=0.015$, так в комбинации с гликлазидом, 42%; $p=0.045$) и равной с ней суточной дозой стредств-стимуляторов синтеза инсулина (гликлазид, глибенкламид), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (эмпаглифлозин, дапаглифлозин).

6.У больных шизофренией, с наличием и отсутствием нарушений углеводного обмена, получающих нейролептики первого поколения, уровень гликированного гемоглобина ниже

($p<0.05$), чем в соответствующих группах психически здоровых пациентов.

Практические рекомендации

1.Высокая частота нарушений углеводного обмена среди психически больных, бóльшая, чем у психически здоровых, степень дислипидемии, определяют необходимость тщательного мониторинга гликемии и уровня гликированного гемоглобина, проведения глюкозотолерантного теста с целью своевременной диагностики сахарного диабета 2 типа и промежуточных состояний гликемии, а также предполагает, при необходимости, включение в диагностическую программу определение показателей липидограммы, инсулинемии, С-пептидемии.

2.У больных шизофренией, страдающих сахарным диабетом 2 типа при лечении метформином, необходима коррекция дозы для компенсации гипоинсулинемии/гипо-С-пептидемии, в связи с большей выраженностью этих нарушений.

3.В условиях нормогликемии и нарушений углеводного обмена атипичные нейролептики способствуют росту значений гликированного гемоглобина, что необходимо принимать во внимание для правильной трактовки показателя у таких больных.

Список публикаций по теме исследования.

1.Ермилов О.В., Назаретян О.Г, Шиленок В.Н., Захарченко С.П. Распространенность нарушений обмена глюкозы в популяции больных шизофренией психиатрического стационара // Взгляд будущих специалистов на проблемы современной медицины: сборник тезисов научной сессии медицинского института НИУ «БелГУ»– Белгород: ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2016. – 140 с.

2.Ермилов О.В., Назаретян О.Г., Шиленок В.Н., Захарченко С.П. Распространенность сахарного диабета 2 типа в популяции больных шизофренией. // Взгляд будущих специалистов на проблемы современной медицины: сборник тезисов научной сессии медицинского института НИУ «БелГУ»– Белгород: ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2016. – 140 с.

3.Третьяков А.Ю., Ромасенко Л.В., Захарченко С.П., Шиленок В.Н., Ермилов О.В. Специфика некоторых соматических заболеваний у больных шизофренией. Психическое здоровье. 2016; 8 (123). С. 51-56.

4.Неврогенные предпосылки и особенности соматических заболеваний при шизофрении (монография) / А. Ю. Третьяков, П. К. Алферов, О. В. Ермилов. - Белгород: БУКЭП, 2016. - 225 с. : ил., табл.; 21 см.; ISBN 978-5-8231-0570-5

5.Ромасенко Л. В., Третьяков А. Ю., Ермилов О. В., Захарченко С. П., Шиленок В. Н. Распространенность нарушений углеводного обмена у больных шизофренией. // Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием “Инновационные технологии в эндокринологии”, 1-4 марта 2017. – М.: ООО «УП ПРИНТ»; 2017. – 548с.

6.Третьяков А.Ю., Ромасенко Л.В., Ермилов О.В., Третьякова В.А., Шиленок В.Н., Захарченко С.П. Распространенность и клинико-лабораторные особенности сахарного диабета 2 типа у больных шизофренией. Клиническая фармакология и терапия. 2017. Т. 26. №5. С. 41-43.

7.Ермилов О. В., Третьяков А. Ю., Ромасенко Л. В., Захарченко С. П., Шиленок В. Н. Показатели инсулинемии и инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа у больных шизофренией. Трудный пациент в психиатрической практике [Электронное издание]: / сборник материалов Межрегиональной научно-практической конференции (Санкт-Петербург, 08 декабря 2017 года) – СПб.: альта астра, 2017. – ISBN 978-5-905498-82-4.

8.Третьяков А. Ю., Ромасенко Л. В., Ермилов О. В., Шиленок В. Н. Распространенность нарушений углеводного обмена, особенности инсулинемии и инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа у больных шизофренией. Вестник новых медицинских технологий. 2018 — Т. 25. №2 — С. 43-47

9.Ермилов О.В., Третьяков А.Ю., Ромасенко Л.В., Захарченко С.П., Шиленок В.Н., Третьякова В.А., Алферов С.П. Особенности терапевтической патологии у больных шизофренией. Клиническая медицина 2018; 96 (10): 885-894. DOI http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-10-885-894

10.Ермилов О.В., Ломан В.А., Черняева Ю.А., Сергиенко К.С., Черватюк М.И., Тихонова И.В., Бессмертный А.С. Москаленко В.А., Ромасенко Л.В., Третьяков А.Ю. Особенности значений гликированного гемоглобина при условии различных режимов терапии шизофрении. Психическое здоровье. 2019; (2): 18-23. DOI: 10.25557/2074-014X.2019.02. 18-23

11.О.В. Ермилов, В. А. Ломан, Ю. А. Черняева, К. С. Сергиенко, Ю.К. Гречишкина, Е.И. Присяжнюк, В. А. Москаленко, Л.В. Ромасенко, А. Ю. Третьяков. Особенности значений гликированного гемоглобина при различных режимах терапии шизофрении. Сборник трудов V ежегодной межвузовской научно-практической конференции «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы-2019», 2019

12.Особенности метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа у больных шизофренией (монография) / А.Ю. Третьяков, О.В. Ермилов, П.К. Алферов. — Белгород: Издательство БУКЭП, 2020. — 103 с. УДК [616-008.9+616.379-008.64]:616.89 ББК 54.15+54.151.6,23+56.145.51

13.Oleg V. Ermilov, Andrey Yu. Tretyakov, Lyubov V. Romasenko, Nina I. Zhernakova, Elizaveta S. Rudycheva, Inna V. Tikhonova, Irina A. Misan. Features of the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus in Schizotypal Disorder. European Journal of Molecular & Clinical Medicine, 2020. 7(2): 122-127. DOI: https://doi.org/10.31838/ejmcm.07.02.20

14.Ермилов О.В., Ромасенко Л.В., Третьяков А.Ю. (Белгород, Москва, Россия) Особенности значений гликированного гемоглобина при шизофрении. Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях: материалы всероссийской научно-практической конференции «II Кандинские чтения» (Чита, 10-11 июня 2021 года). – Чита: РИЦ ЧГМА, 2021. – 139 с.

15.Ромасенко Л. В., Третьяков А. Ю., Ермилов О. В. Специфика показателей липидного обмена при сахарном диабете 2 типа у больных шизофренией. // Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва, 2021 г.

16.Ермилов О. В., Ромасенко Л. В., Третьяков А. Ю. Влияние психофармакотерапии на уровень гликированного гемоглобина при шизофрении. // Сборник трудов XV Суздальской школы молодых психиатров, Суздаль 2021 г.

17.Ермилов О. В., Ромасенко Л. В., Третьяков А. Ю. Распространенность сахарного диабета 1 типа у больных шизофренией и структура его осложнений. // Сборник трудов XV Суздальской школы молодых психиатров, Суздаль 2021 г.

18.Ермилов О. В., Ромасенко Л. В., Третьяков А. Ю., Солошенко В. В. Роль фактора сахароснижающей терапии в формировании особенностей сахарного диабета 2 типа при шизофрении. // Сборник трудов XV Суздальской школы молодых психиатров, Суздаль 2021г.

19.Психические и психосоматические расстройства в общей медицинской практике. Краткое руководство для врачей / Л. В. Ромасенко [и др.]. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 320 с. : ил. — DOI:10.33029/9704-7629-1-PSY-2023-1-320. ISBN 978-5-9704-7629-1

20.О.В. Ермилов, М.А. Третьяков, Л.В. Ромасенко, А.Ю. Третьяков. Особенности метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа у больных шизофренией. Сборник трудов конгресса «Ожирение и метаболические нарушения: Осознанная перезагрузка». 5-7 октября 2023 года, Москва. https://doi.org/10.14341/OMDCR-2023-7

21.Третьякова В.А., Ермилов О.В., Третьяков М.А., Бирюков Г.В., Писанкина Д.С., Герасимов Н.И. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с ожирением и метаболически-ассоциированной жировой болезнью печени. Сборник трудов конгресса «Ожирение и метаболические нарушения: Осознанная перезагрузка». 5-7 октября 2023 года, Москва. https://doi.org/10.14341/OMDCR-2023-7

22.Третьякова В.А.1, Ермилов О.В.2,3, Третьяков А.Ю2. Кунеис А.И.2 Особенности инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST при неалкогольном стеатозе печени и стеатогепатите. Клиническая фармакология и терапия. 2023;32(4): 28-34. DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-.

23.Третьякова В.А., Ермилов О.В., Третьяков А.Ю. Особенности инфаркта миокарда с

подъемом сегмента ST при метаболическом синдроме. Всероссийская конференция с международным участием «Кардиоваскулярная фармакотерапия» совместно с Научно-практической конференцией с международным участием «Желудочковые нарушения ритма сердца: диагностика, лечение, профилактика» Терапия. 2023; 9(8S): 1-104. (приложение к журналу, сборник тезисов IX Всероссийской конференции с международным участием «Кардиоваскулярная фармакотерапия» совместно с VII научно-практической конференцией с международным участием «Желудочковые нарушения ритма сердца: диагностика, лечение, профилактика»). Doi: https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.8suppl.1-104

24.Третьякова В.А., Ермилов О.В., Третьяков М.А., Алферов П.К. Инфаркт миокарда при сочетании с жировой болезнью печени. Всероссийская конференция с международным участием «Кардиоваскулярная фармакотерапия» совместно с Научно-практической конференцией с международным участием «Желудочковые нарушения ритма сердца: диагностика, лечение, профилактика». Терапия. 2023; 9(8S): 1-104. (приложение к журналу, сборник тезисов IX Всероссийской конференции с международным участием «Кардиоваскулярная фармакотерапия» совместно с VII научно-практической конференцией с международным участием «Желудочковые нарушения ритма сердца: диагностика, лечение, профилактика»). Doi: https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.8suppl.1-104

25.Третьякова В. А., Ермилов О. В., Алферов П. К., Чернявская В. Ю., Писанкина Д. И., Третьяков А. Ю. Особенности инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST при наличии метаболически-ассоциированной жировой болезни печени. Российский кардиологический журнал. 2023;28(12):5552. doi:10.15829/1560-4071-2023-5552. EDN UOQYSP

26.Третьяков А.Ю., Ермилов О.В., Захарченко С.П., Третьякова В.А., Котова Д.П., Бирюков Г.В. Характеристика нижнего инфаркта миокарда с особой электрокардиографической картиной (Aslanger) при метаболическом синдроме. Кардиология. 2024;64(2):60-65. https://doi.org/10.18087/cardio.2024.2.n2532

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — антидепрессант

АН — атипичные нейролептики

ИР — инсулинорезистентность

ИМТ — индекс массы тела

КА — коэффициент атерогенности

ЛПВП — фракция липопротеидов высокой плотности

ЛПОНП — фракция липопротеидов очень низкой плотности

НПП — нейролептик первого поколения

НУО — нарушения углеводного обмена

МАУ — микроальбуминурия

МС — метаболический синдром

НГН — нарушение гликемии натощак

НТГ — нарушение толерантности к глюкозе

ОХс — общий холестерин

сАД – систолическое артериальное давление

СД2 — сахарный диабет 2 типа

ТГ — триглицериды

Хс-не-ЛВП — холестерин, не связанный с ЛПВП

Ц — циклодол

СП — С-пептид

HbAlc — гликированный гемоглобин