

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

(Н И У « Б е л Г У »)

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ЕРМИЛОВ ОЛЕГ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И САХАРНОГО
ДИАБЕТА 2 ТИПА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ**

3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Третьяков Андрей Юрьевич

Содержание

Перечень основных условных обозначений (сокращений)	4
Введение	6
Глава 1. Обзор литературы. Метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа при шизофрении: особенности эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений и лечебной тактики	
1.1. Специфика метаболического синдрома, нарушений углеводного обмена и сопряженной соматической патологии у больных шизофренией	16
1.2. Психотерапия как модулятор метаболического синдрома, гипергликемии и механизмов гликирования пептидов. Инсулинемия в контексте сахароснижающей терапии СД2 и лекарственной коррекции шизофрении	
Глава 2. Объем исследования и методы исследования	32
2.1.1. Клиническая характеристика больных	
2.1.2. Характеристика патологоанатомической группы	46
2.2. Методы исследования	57
2.2.1. Методы лабораторного и инструментального исследования	58
2.2.2. Методы статистического анализа	58
Глава 3. Распространенность основных форм нарушений углеводного обмена, особенности метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа при шизофрении	65
3.1. Встречаемость и структура нарушений углеводного обмена, особенности дислипидемии, инсулинемии, С-пептидемии и инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа у больных шизофренией	67
3.2. Метаболический синдром в сочетании с сахарным диабетом 2 типа у больных шизофренией: особенности	

показателей липидного и углеводного обменов.	77
Глава 4. Анализ возможных модуляторов специфичности метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, взаимосвязь показателей липидного и углеводного обменов при шизофрении	
4.1.Проверка роли практики ПФТ в формировании особенностей МС и СД2 при шизофрении	83
4.2.Проверка влияния хронической алкогольной интоксикации в формировании особенностей МС и СД2 при шизофрении	86
4.3.Пероральные сахароснижающие препараты – фактор модификации инсулинемии и инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа у больных шизофренией	88
4.4.Анализ взаимосвязей показателей	91
Глава 5. Особенности значений гликированного гемоглобина при отсутствии нарушений углеводного обмена у больных шизофренией, использующих нейролептики 1-го поколения или атипичные нейролептики	99
Заключение	107
Выводы	110
Практические рекомендации	112
Библиографический список использованной литературы	113

Список сокращений

- АГ — артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
аГПП-1 - агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида –1
АД — антидепрессант
АН — атипичные нейролептики
ВОЗ — всемирная организация здравоохранения
ГП — гиперпролактинемия
ГПН — гликемия плазмы натощак
ГПП — гликемия постпрандиальная
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБС — ишемическая болезнь сердца
иДПП-4 - ингибиторы дипептидилпептидазы-4
ИЛ — интерлекин
ИМТ — индекс массы тела
иНГЛТ-2 - Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
ИР — инсулинорезистентность
КА — коэффициент атерогенности
КЖ — качество жизни
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
НГН — нарушение гликемии натощак
НМР — (нейролептические) метаболические расстройства
НПП — нейролептик первого поколения
НТГ — нарушение толерантности к глюкозе
НУО — нарушения углеводного обмена
МАУ — микроальбуминурия
МКБ-10 - международная классификация болезней 10 пересмотра
МС — метаболический синдром
ОТ — окружность талии

ОХс — общий холестерин

ПСМ — препарат сульфонилмочевины

ПТТГ — пероральный тест на толерантность к глюкозе

ПФТ — психофармакотерапия

СД1 — сахарный диабет 1 типа

СД2 — сахарный диабет 2 типа

СКФ-КГ — скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-

Голта

ТГ — триглицеридов

ТЗД — тиазолидиндионы

ТТГ — тиреотропный гормон

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

ХБП — хроническая болезнь почек

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

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

Ц — циклодол

ЯБ — язвенная болезнь

ЯБДК — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

ЯБЖ — язвенная болезнь желудка

AUC — площадь под кривой

СП — С-пептид

HbA1c — гликированный гемоглобин

LADA — латентный аутоиммунный диабет взрослых

MODY — сахарный диабет взрослого типа у молодых

Введение

Актуальность исследования

Проблема метаболического синдрома (МС), а также сахарного диабета 2-го типа (СД2), несмотря на нынешние, более совершенные чем ранее, диагностические и лечебные программы, по-прежнему сохраняет свою актуальность (Дуданов И. П. 2012; Суплотова Л. А., 2012; Дедов И. И. 2018, 2021). Так, для большинства развитых стран СД2, зачастую являющийся клиническим исходом МС, приобрел характер эпидемии. В России число таких больных только за 2016 г. увеличилось на 3,6% (Дедов И. И., 2018), прослеживается тенденция к «омолаживанию» МС и СД. На начало 2018 года число пациентов с СД в России достигло почти 4.5 млн человек и составило 3.06% от общего населения (Анциферов М.Б. 2020). Данный вид патологии определяет значительную физическую, психологическую и социальную дезадаптацию, способствует ранней инвалидизации пациентов. Причем, задачи патогенеза МС и СД2 решены не полностью, а лечение таких больных остается крайне сложной и экономически затратной процедурой.

Известно, что многие социально значимые заболевания имеют антропогенную природу. Оценка МС и СД2 с позиций 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 этих механизмов в управлении целым рядом физиологических процессов, в том числе, ответственных за метаболизм и состояние эндокринной системы (Курпатов А. В. 2006; M Graves B. 2012, Liu Y. 2020, Koban L. 2021).

Существенную роль в методологии изучения соматической патологии играет анализ популяционных ее особенностей. С помощью него были получены и уточнены данные о причинах развития заболеваний, факторах, отягощающих их течение, стали возможными прогнозирование последующей эволюции и степени курабельности соматической патологии, построение адекватных профилактических программ и т. д.

Этот популяционный принцип исследования в нашей работе нашел отражение в анализе естественной выборки больных, – больных шизофренией. В силу особенностей психического расстройства высшие нейрогенные функции здесь осуществляются не корректно, нарушена иерархическая целостность центральных интегративных механизмов регуляции; указанное своеобразие эндогенных предпосылок дополняет экзогенный модулятор - практика продолжительной или эпизодической лекарственной терапии психоза. Данная популяционная модель даёт возможность под иным углом зрения рассматривать роль центральной нервной системы в формировании соматической патологии, в нашем случае – МС и СД2.

Степень разработанности проблемы

В последние десятилетия отмечен рост в общей популяции числа лиц с психическими расстройствами, что в значительной степени увеличило внимание к аспектам соматического здоровья у этой категории больных. Пациентов, страдающих психическими заболеваниями, характеризует частое присутствие ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена (НУО), артериальной гипертензии (АГ), являющихся компонентами МС (Юнилайнен О. А. 2012, De Hert M. А. 2006, Voiko A. S. 2019, Guest P. С. 2019). Тем не менее, окончательные причины такой популяционной неоднородности не идентифицированы.

С одной стороны, целым рядом ретроспективных и проспективных исследований подобная их встречаемость увязывается с побочными эффектами использования в терапии психоза атипичных нейролептиков (АН) (Caro J.J. 2002, Lieberman J. А. 2005, Álvarez-Jiménez M. 2008, Correll С. U. 2015, Voiko A. S. 2019, Guest P. С. 2019). С другой - установлено, что на фоне терапии и некоторыми нейролептиками первого поколения (НПП) может возрастать частота и степень висцерального ожирения, дислипидемии, промежуточных состояний гликемии (Allison D. В. 1999).

Параллельно с этим было обнаружено широкое распространение МС и НУО у пациентов с первым эпизодом шизофрении, не получавших лекарственных средств (Thakore J. H. 2002, De Hert M. 2006, Sengupta S. 2008, Yosa G. 2019, Guest P. C. 2019, Huang M. H. 2019, Li S. 2022). По мнению авторов, эти свидетельства говорят в пользу того, что подобные метаболические нарушения являются неотъемлемой частью самого психического заболевания.

Прежние версии о редкости СД2 при шизофрении (Лучко О.Н. 1995) полностью опровергнуты целым рядом современных публикаций с указанием на частоту встречаемости данной эндокринной патологии здесь от 10-15% (Подвигин С.Н. 2010, Allison D. B. 1999, Bobes J. 2011, Buse J. B. 2003, De Hert M. A. 2006) до 25% (Bushe C. 2004).

В последние полтора десятилетия проблема НУО при шизофрении преимущественно увязывается с механизмами формирования инсулинорезистентности (ИР) и сопряженных с нею метаболических эффектов в результате использования в терапии психоза новой группы АН. Однако известно, что НПП, аналогично АН, способны повышать вес, выступают в роли модуляторов 5-НТ1А рецепторов, и тем опосредуют изменение секреции инсулина (Beettnger T. L. 2000). К примеру, гипоинсулинемический ответ на НПП отмечен в ходе экспериментальных введений высоких доз хлорпромазина (аминазина), хотя само по себе продолжительное использование препарата в терапевтическом режиме исключало подобное влияние; в последнем случае оставался стабильным и уровень гликемии (Erle G. 1977). Для больных СД2, страдающих шизофренией, такое разнонаправленное влияние на уровень гормона психотерапии (ПФТ) дополняется подобным эффектом пероральных сахароснижающих средств.

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.

Предмет исследования

Предмет исследования – механизмы возникновения и течения компонентов метаболического синдрома и углеводного обмена при помощи проведения комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования.

Объект исследования

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».

Научная новизна

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 с 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.

Теоретическая и 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

На основании анализа литературы, сделаны предположения об отличающейся от общей популяции встречаемости МС и НУО при

шизофрении, наличии клинических и диагностических особенностей СД2 в этой группе пациентов, а также о различном влиянии ПФТ и пероральных сахароснижающих средств в формировании подобной специфики. Для оценки особенностей распространения, основных параметров МС и СД2 в группе пациентов с шизофренией проведен сравнительный анализ с выборкой пациентов без психического заболевания: изучена частота промежуточных состояний гликемии и СД2, особенности его терапии в обеих группах, с одновременным анализом влияния ПФТ. Изучены характеристики МС и его компонентов у пациентов с СД2. Дополнительно, у лиц без НУО определены уровни HbA1c.

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, отличаются более низкие уровни инсулинемии, С-пептидемии и инсулинорезистентности (НОМА-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».

Апробация работы

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.

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.

Личный вклад соискателя

Автором проведен анализ современных источников литературы, сформулирована цель научного исследования, требующая дальнейшего изучения, определена степень ее разработанности. Исходя из цели, определены задачи и дизайн исследования. Выполнено клиническое, лабораторно-инструментальное обследование пациентов, проведена интерпретация полученных результатов и их статистическая обработка. На основании этого сформулированы основные положения, выводы, практические рекомендации диссертационной работы с последующим представлением основных результатов исследования в публикациях и докладах.

Публикации

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.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания клинического материала и методов исследования (глава 2), результатов собственных исследований (главы 3,4,5), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 253 источников, из них 42 отечественных и 211 зарубежных. Работа иллюстрирована 12 рисунками, 31 таблицей.

ГЛАВА 1. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ: ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ

1.1. Специфика метаболического синдрома, нарушений углеводного обмена и сопряженной соматической патологии у больных шизофренией

Важную роль в изучении соматической патологии играет анализ ее популяционных особенностей. С помощью него были получены и уточнены данные о причинах развития целого ряда сердечно-сосудистой, бронхолегочной, эндокринной, аутоиммунной патологии, факторах, отягощающих течение болезней, стали возможными прогнозирование последующей эволюции и степени курабельности заболеваний, построение адекватных профилактических программ и т. д.

Известно, что многие социально значимые нозологические формы имеют антропогенную природу. Их антропогенность определяет значение нейрогенных механизмов и состояния высшей нервной деятельности в генезе такой патологии. В свою очередь, изучение соматической патологии у больных шизофренией, где по причине характера психиатрического заболевания высшие психические функции и центральные регуляторные механизмы видоизменяются, зачастую становясь несовершенными, приобретает новые возможности.

Основная черта шизофрении – эмоционально-волевой дефект личности [9, 17, 31, 40, 107, 134, 181, 198]. И хотя четкого разделения по степени тяжести данного психического заболевания не существует, ее агрессивность, злокачественность определяется по регрессу личности больного. Дефект личности, как один из основных негативных (дефицитарных) психопатологических синдромов, характеризуется коренной трансформацией личностной конструкции: смещением ведущих потребностей в иерархии

мотивов с редукцией социально значимых установок, интересов, убеждений, изменением темперамента и утратой прежних способностей [17].

О том, как сочетается с шизофренией соматическая патология, в литературе имеются различные мнения. А. Кемпинский (1998) описывает повышенную устойчивость больных шизофренией к болевым воздействиям, травмам, к ряду биологических субстанций (гистамин, тироксин, инсулин) и тем патологиям, где эти вещества детерминируют заболевание [22].

В ряде популяционных исследований, где анализу были подвергнуты выборки больных шизофренией значительных размеров, продемонстрирована более частая встречаемость порядка 15 заболеваний аутоиммунного списка [78, 105, 106, 137, 240]. Подобная зависимость, включающая и ряд другой соматической патологии, представлена в национальном реестре Дании [50, 58, 59, 66].

Несмотря на высокие риски фатальных эпизодов при целом ряде соматических заболеваний (ишемическая болезнь сердца - ИБС, МС, нефрологическая патология, пневмонии), больные шизофренией получают всего лишь около половины регламентированной стандартом лечебно-диагностической помощи [17, 66, 86, 91, 171, 174, 181, 207, 233, 250].

Известно, что смертность среди больных шизофренией от соматической патологии значительно выше в сравнении с общей популяцией [60, 63, 75, 95, 99, 125, 146, 159, 246, 250]. Ранее было показано, что до середины 40-х годов, наиболее распространенной причиной смерти больных шизофренией был туберкулез легких. В дальнейшем в структуре танатогенеза при шизофрении на первое место выходят сердечно-сосудистые заболевания [30]. Причем, если вначале причины смертности психически здоровых лиц и больных шизофренией не отличались, то в последние десятилетия возросла значимость при последней сердечно-сосудистой патологии [43, 60, 63, 99, 146, 159]. В свою очередь для заболеваний органов дыхания при коморбидных расстройствах липидного и углеводного обмена известно, что

больные психиатрического стационара часто погибают от не распознанной пневмонии [17, 29, 41, 117, 136, 154, 228].

Pankiewicz-Dulacz M. et al. в исследовании с использованием датских национальных реестров провели оценку распространенности клинически значимых внутрибольничных инфекций за пять лет до и через пять лет после постановки диагноза шизофрении. Результаты показали, что по сравнению с контрольной группой пациенты с психическим расстройством имели повышенный риск развития почти всех основных вариантов инфекционно-воспалительных заболеваний. Такой результат, в первую очередь, определялся высокой частотой развития сепсиса, кожных, урогенитальных и респираторных инфекций [203]. Пациенты с психическими заболеваниями также подвержены высокой заболеваемости, риску тяжелого течения и летальности от COVID-19-ассоциированной пневмонии [231].

По материалам 2130 патологоанатомических вскрытий, среди нефрологических расстройств, особенно при сопутствующих МС, СД и НУО, у психически больных наиболее часто диагностируются интерстициальный нефрит и пиелонефрит (соответственно у 8,0% и 6,6% больных психиатрического стационара). Пиелонефрит у мужчин встречается так же часто, как и интерстициальный нефрит, тогда как у женщин выявляется приблизительно в 1,5 раза реже. Наоборот, правило преимущественного распространения среди женщин интерстициального нефрита прослежено и в отношении пиелонефрита. У мужчин интерстициальный нефрит обнаруживался реже на 39%, а пиелонефрит – на 26%. Обе патологии, вне зависимости от пола с возрастом (особенно после 50 лет), приобретали большее значение, а их рост после 70 лет удваивался в сравнении с предыдущим десятилетием представителей психиатрической выборки [17].

Ifteni P. et al. изучали структуру летальности в когорте пациентов с шизофренией на основании протоколов патологоанатомического исследования (n = 7189) [127]. Первое место в структуре летальности занимали сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда,

кардиомиопатия, гемоперикард, тромбоэмболия легочной артерии, геморрагический инсульт), составляя почти 58% всех случаев гибели таких больных.

Противоположные данные выявлены для эссенциальной гипертонии. Констатирована доброкачественная трансформация артериальной гипертензии (АГ) при психозе, о чем свидетельствует преобладание среди психически больных лиц с 1-й степенью АГ и незначительной структурно-функциональной перестройкой левого желудочка (на фоне не всегда адекватной гипотензивной терапии), а также меньшее распространение заболевания, чем в группе психически здоровых испытуемых. Агрессивная эволюция АГ у больных шизофренией ассоциирована с патологией почек или атеросклерозом магистральных артерий. В остальных случаях первичной АГ установлена значимая обратная корреляционная связь тяжести шизофрении и коморбидной гипертонической болезни. Возможной причиной высокой частоты атеросклероза, помимо СД, при психозе является индуцированная нейрорептиками дислипидемия и нарушение обмена гомоцистеина.

По данным 2130 патологоанатомических вскрытий [17], главными причинами смерти психических больных разных возрастных групп были заболевания органов кровообращения и дыхания. В танатогенезе у молодых преобладали фтизиатрические причины, в то время как роль сердечно-сосудистых и респираторных факторов с возрастом менялась. Наибольший вес сопутствующей патологии на аутопсии у женщин приходился на заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Вне зависимости от пола, второй после цирроза печени причиной гибели психических больных с заболеваниями ЖКТ была ЯБ, осложнившаяся кровотечением или прободением.

В работе Волкова В. П. [10] представлены данные протоколов 850 аутопсий и анализ других исследований о причинах летального исхода больных шизофренией: подтверждаются сведения о снижении летальности от туберкулеза, но повышение здесь роли неспецифической бронхолегочной

инфекции, подчеркивается нарастающая значимость МС и сердечно-сосудистой патологии, в том числе модулированной активной ПФТ психического заболевания.

Такое частое присутствие инфекционно-воспалительной патологии и сердечно-сосудистых заболеваний у больных шизофренией может быть связано с курением, являющимся независимым фактором их развития [67, 195, 228]. Распространенность табакокурения у таких пациентов практически в 3-4 раза выше, чем в общей популяции, и может достигать 90% [35, 43, 153, 250]. Возможно, отчасти это связано со способностью никотина снижать побочные эффекты нейролептиков [168, 228, 243]. Более того, никотин способен уменьшать когнитивный дефицит и негативную симптоматику, формировать ощущения удовольствия от процесса курения за счет интенсификация метаболизма центрального дофамина [35, 250], оказывать седативный эффект [243]. Этим также объясняется высокая распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [204]. Jaen-Moreno M. J. et al. выявили нарушения функционального состояния бронхо-легочной системы, соответствующих критерию ХОБЛ (индекс Тиффно $<0,7$), почти у каждого четвертого курящего испытуемого (23,9%). Более того, в этой группе значительная часть пациентов (77,8%) соответствовала среднетяжелой и тяжелой стадиям ХОБЛ [132].

Хронический алкоголизм относится к числу наиболее распространенных сопутствующих расстройств у лиц с шизофренией [195] и может наблюдаться у 10-20% пациентов [6, 43, 172].

Предлагается ряд гипотез, объясняющих его широкое присутствие у психически больных. Среди них: нивелирование побочных эффектов ПФТ и симптомов заболевания (гипотеза самолечения) при употреблении алкоголя, хотя нередко злоупотребление алкоголем предшествует психозу (гипотеза диатезного стресса) [6, 38, 103]; потенцирование эффектов употребления психоактивных веществ за счет нейрпатологических механизмов, лежащих в основе шизофрении, что позволяет в более короткие сроки диагностировать

соответствующий симптомокомплекс [103]. Алкоголизму также способствуют низкий социо-экономический уровень таких пациентов (гипотеза накопленного фактора риска) [38].

В последние десятилетия отмечен рост в общей популяции числа лиц с психическими расстройствами, что в значительной степени увеличило внимание к аспектам соматического здоровья у этой категории больных. Пациентов, страдающих психическими заболеваниями, характеризует частое присутствие ожирения, дислипидемии, НУО, АГ [42, 63, 72, 92-97, 115]. Как известно, эти патологические состояния являются частью МС. Данный патологический комплекс характеризуется наличием висцерального ожирения, ИР с гиперинсулинемией, которые способствуют развитию нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и АГ.

Показано, что психопатологическая симптоматика шизофрении сопровождается высоким уровнем стресса с гиперактивацией гипоталамо – гипофизарно – надпочечниковой системы, что обуславливает развитие МС и сердечно-сосудистых заболеваний [2, 25, 34]. Параллельно с этим, негативная симптоматика приводит к гиподинамии с отсутствием физических нагрузок, снижению внимания к собственному здоровью, нерациональной диете с преобладанием в пище углеводов и недостатком растительной клетчатки, белков. Данные предпосылки при психозе дополняются часто присутствующими курением и хроническим алкоголизмом, [6, 35, 43, 72, 153, 172, 195, 250] способными формировать дислипидемию и НУО [2, 25, 34, 199].

Целым рядом публикаций, проведенных в последние десятилетия, была продемонстрирована значительная встречаемость дислипидемии, ожирения и НУО при шизофрении. С одной стороны, во многих работах в возникновении этих нарушений предполагалась роль конкретных АН [72, 175, 183]. С другой стороны, в ряде ретроспективных и проспективных исследований подобные дисметаболические эффекты были продемонстрированы в отношении всех препаратов данной группы [73, 163, 167]. Возросший же в интерес к

проблеме МС при шизофрении, связанных с использованием АН, привел к необходимости изучения метаболического статуса у пациентов без предшествующей терапии, где влияние подобного фактора на метаболизм у больных исключалось [115].

Хотя распространенность МС, НТГ, ИР и связанные с последней эффекты более выражены у пациентов с шизофренией, получающих антипсихотики, сообщалось и об их высокой частоте распространенности у пациентов с первым эпизодом заболевания, т. е. не получавших соответствующую ПФТ [72, 115, 125, 224, 245]. Исследования, проведенные в течение последних двух десятилетий, подтвердили, что у пациентов с дебютом эндогенного расстройства, факт ПФТ которого в этой группе отсутствовал, могут проявляться метаболические нарушения в виде увеличения распространенности висцерального ожирения [93, 182, 193, 230, 247], НТГ [115, 193], НГН [193, 224] и ИР [93, 115]. В мета-анализе, включившим 19 исследований, суммарно приняло участие 1065 пациентов с первым эпизодом шизофрении и 873 лиц в группе контроля. Уровни глюкозы и инсулина в плазме крови натошак, их значения в глюкозотолерантном тесте, индексы ИР у таких больных были значительно повышены. Не было выявлено достоверной разницы только в уровне HbA1c [246]. Подобные факты могут свидетельствовать о наличии патофизиологической общности между МС и НУО с психическим заболеванием. В роли таких факторов, по крайней мере у части больных, могут выступать не только условия окружающей среды, но и генетическая предрасположенность с эпигенетическими взаимодействиями [125].

Nyboe L. et al. (2015) указали, что по сравнению с психически здоровыми пациентами контрольной группы, испытуемые с первым эпизодом шизофрении характеризовались более высокой распространенностью МС и его компонентов [193]. В исследование были включены 99 пациентов с первым эпизодом шизофрении и 50 психически здоровых лиц. Общая распространенность МС составляла 10% в основной

группе и 2% в контроле. Психически больных характеризовала бóльшая выраженность компонентов МС (более высокая степень ожирения, дислипидемии и частое присутствие промежуточных состояний гликемии).

В исследованиях De Hert M. et al. (2006) показано наличие висцерального ожирения у 18%, АГ у 43% и НУО у 3%, снижение уровня ЛПВП у 26%, повышение уровня ТГ у 33% пациентов с первым эпизодом шизофрении. Более того, степень выраженности МС и СД2 значительно увеличивались со стажем психического заболевания. При сравнении с общей популяцией, сопоставимой по возрасту и полу, у пациентов с шизофренией МС был распространен больше. Причем, если темпы роста встречаемости МС у пациентов с шизофренией были практически аналогичны общепопуляционным, то подобная динамика в отношении СД в психиатрической группе значительно превосходила контрольные [93, 96, 97].

В исследовании САТIE среди 686 пациентов распространенность МС по критериям NCEP составляла 40,9% (не учитывался характер и наличие ПФТ). Причем, у женщин этот показатель составил 51,6%, а у мужчин 36% ($p=0.0002$). Абдоминальный тип ожирения был обнаружен у 73,4% женщин, в то время как у мужчин только у 36,6%. Использование метода множественной регрессии было показано значительное увеличение риска развития МС у больных шизофренией в сравнении с данными результатов национального исследования в области здравоохранения и питания США (NHANES). У мужчин этот риск на 138%, а у женщин на 251% превосходил аналогичный показатель в общей популяции [176].

В исследовании Cohn T. et al. (2004) проведен анализ риска развития сердечно-сосудистых осложнений и МС [101]. В него были включены 240 пациентов, а затем полученные результаты были сравнены с данными 7020 лиц из общей популяции Канады (Canadian Heart Health Survey), а также с результатами исследования NHANES. Анализ показал значительно больший 10-летний риск развития инфаркта миокарда у мужчин с шизофренией. В выборке испытуемых распространенность МС у мужчин составляла 42,6%, а

у женщин 48,5%, что было примерно в 2 раза выше, чем в общей популяции. Кроме того, для МС было характерно «омолаживание». Voke O. et al. (2008) подтверждают высокую встречаемость МС (32%) и ее гендерную неоднородность с преобладанием у женщин (61,4% у женщин, 22,4% у мужчин; $p=0,0001$) в турецкой популяции больных шизофренией. При этом отмечена несколько меньшая его распространенность у психически больных по сравнению с рядом исследований стран Европы [64]. Yosa G. et al. также обнаружили значительное присутствие МС в группе пациентов с психозом и рост его распространенности, причем в такие результаты в первую очередь определялись показателем среди молодых лиц (20-29 лет) [249]. В работе Медновой И. А. и др. (2018), где в исследовании участвовали 94 пациента с шизофренией, также было выявлено статистически значимое увеличение уровня ТГ и снижение концентрации ЛПВП при шизофрении по сравнению с контрольной группой ($n=43$) [26].

Li S. et al. изучали распространенность НУО и особенности липидного профиля в группах с дебютом шизофрении, хроническим ее течением и психически здоровых. Распространенность НТГ в первой группе была выше, чем контрольные значения, как и уровни ЛПНП. При этом у пациентов с хроническим вариантом заболевания распространенность НТГ увеличивалась с ростом ИМТ [161]. de Caluwe, L. et al. обнаружили, что среди 350 пациентов с психическими заболеваниями распространенность МС составила 37,4%, причем этот показатель у женщин был в 2,5 раза выше (63,6%) по сравнению с мужчинами (25,4%). Длина ОТ, соответствующая критерию МС (51,1%), низкий уровень ЛПВП (50,6%), АГ (49,4%), гипергликемия (28,6%) и гипертриглицеридемия (25,7%) также была характерна для лиц женского пола. По сравнению с общепопуляционными данными у женщин также была самая высокая распространенность СД2 (28,2%), ожирения (50,0%) и абдоминального ожирения (88,2%) [100].

Аналогичные результаты получили Agaba D. S. et al., 2019. В исследовании, включавшем 302 психически больных пациента (44,37%

мужчин, 55,63% женщин), распространенность МС составила 23,51%. Возраст более 40 лет и большая продолжительность психического заболевания (более 10 лет) имели выраженную корреляционную связь с развитием МС [43].

В противоположность таким результатам многочисленных исследований присутствие МС и его компонентов было сопоставимо с контрольными группами в исследовании Fleischhacker W. W. et al. (2012). Его распространенность у пациентов, не получавших антипсихотики, составила 5,7%, у других пациентов, использовавших препараты эпизодически - 6,1%, тогда как в контроле он присутствовал у 6% пациентов. В указанной группе 58,5% лиц имели один или несколько признаков МС: у 28,5% отмечен субоптимальный уровень ЛПВП, у 24,2% - АГ, у 17,7% выявлена гипертриглицеридемия, у 8,2% абдоминальное ожирение, у 7,3% гипергликемия, что было сопоставимо с контролем [110]. Дополнительно, Padmavati R. et al. (2010) наблюдали значительно меньшие значения ИМТ при психозе (19,4%), чем в контроле (22,7%), и еще более выраженную разницу во встречаемости МС (3,9% у пациентов с шизофренией, 7,8% в контрольной группе). Авторы приходят к выводу, что сама по себе шизофрения с ее малым стажем и отсутствием предшествующей ПФТ не является фактором, способствующим росту распространенности МС. Делается акцент на поведенческих аспектах и социально-экономическом неблагополучии данного контингента больных [199]. Сао Н. et al. (2020) в своем исследовании показали, что ИР и дислипидемия более характерны для первых 2-х недель ПФТ. Ее пролонгация сопровождалась нормализацией большинства показателей [71].

Обращение к теме СД2 с позиции изучения его особенностей у больных шизофренией, - не ново. Такой подход имеет не только гуманистическую направленность повышения качества лечения психически больных, но и возможность анализа эндокринологического расстройства с иных позиций. После первого описания Н. Maudsley (1879) нарушений метаболизма

углеводов при шизофрении [173], уже к 1919 г., и задолго до периода активной фармакотерапии шизофрении, в Голландии Ф.Н. Кооу отметил сравнительно более частое, чем у психически здоровых лиц, присутствие гипергликемии среди пациентов психоневрологической клиники [150], но доказательных объяснений тому приведено не было.

В относительно недавних публикациях [24] указывалось на достаточно редкую распространенность СД2 в данной когорте больных. Эти суждения о редкости болезни при шизофрении были полностью опровергнуты целым рядом современных публикаций [2, 5, 92-96, 157, 179, 189]. Несмотря на значительный разброс данных об эпидемиологии МС, в целом, их частота встречаемости составляет от 10-15% [31, 45, 61, 68, 96] до 25% [69].

Сочетание шизофрении с МС и НУО предопределяет их взаимное отягощение: как более тяжелые когнитивные расстройства при шизофрении, так и более глубокие метаболические МС-СД2-ассоциированные нарушения [21, 39, 79, 87, 114, 119, 120, 126, 160, 177, 251]. В исследовании Han M. et al. (2013) продемонстрированы статистически значимые различия в уровне гликемии, ИМТ при шизофрении; дополнительно авторы указывают на более выраженные когнитивные нарушения у таких больных с СД, в отличие от пациентов с психозом, но не страдающих диабетом [120]. В своем мета-анализе Nagi K., et al. (2021) изучали выраженность когнитивных нарушений у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством с коморбидной соматической патологией. Были отобраны двадцать семь исследований с участием 10 174 пациентов, страдающих шизофренией. Обнаружено, что психически больные лица с коморбидными МС, СД2 и/или АГ демонстрировали значительно больший когнитивный дефицит [119]. Ряд авторов высказывает мнение о том, что сами НУО являются причинами психических расстройств из-за астенизации, развития эпизодов депрессии [145, 214], агрессивного поведения [128].

Результаты исследования Bobes J. et al. (2011), проведенного в Испании, выявили почти у 40% популяции больных шизофренией сопутствующую

соматическую патологию, при чем СД2 встречался у 14.5% обследованных, что, по мнению авторов, сопоставимо с другими странами ЕС и США [61]. В когортном анализе Meyer J. M. et al. (2005) указывается на 2-3-кратное увеличение частоты встречаемости данной нозологии, в сравнении с популяцией психически здоровых [142]. Кроме того, De Hert M. A. et al. (2006), отметили более чем 5-кратное увеличение числа лиц, страдающих СД2, имевших к тому времени более чем 20-летний стаж психоза [97].

Нюо L. et al. (2020) анализировали распространенность НУО среди 1189 пациентов (мужчины/женщины=938/251). Распространенность СД2 составила здесь 12,53% со значительной гендерной разницей (мужчины: 10,87%; женщины: 18.73%). По сравнению с испытуемыми без СД2, такие лица были старше, имели более поздний возраст начала заболевания, более высокий ИМТ, высокие значения позитивной симптоматики шизофрении, а также демонстрировали выраженную дислипидемию [126].

В ходе 13-летнего наблюдения с использованием центра данных системы здравоохранения Пекина было включено 157 570 пациентов 19 психиатрических стационаров. Анализ показал, что СД2 присутствовал у 16 939 лиц, составляя 10,75% от всей группы. При этом в подгруппе пациентов с шизофренией она была еще больше — 11,63%. За 13 лет распространенность СД2 увеличилась в 2 раза. Результаты многофакторного анализа показали, что возраст, стаж шизофрении, сопутствующие АГ, нарушения липидного обмена и жировая дистрофия печени были основными факторами риска развития НУО [245].

МС, индуцированный АН, является следствием очень сложного и многогранного влияния этих препаратов как на ЦНС, так и периферические ткани. Важным механизмом здесь является способность взаимодействия этой группы препаратов с рецепторами, связанными с G-протеином [72]. Благодаря такой широкой активности АН, продемонстрировано развитие целого комплекса так называемых нейрорептических метаболических

расстройств (НМР). Этот симптомокомплекс, как правило, сочетает в себе несколько клинических признаков [7, 8, 11, 12, 33, 155].

Приводятся сведения о связанном с ПФТ изменении уровня адипозопродуктивных гормонов [37, 72]: повышение уровня лептина у страдающих МС больных с ростом показателя ИР периферических тканей, инсулинемии и снижением чувствительности к нему гипоталамических рецепторов [51, 54, 164]. Показано снижение уровня адипонектина посредством нарушения фосфорилирования рецепторов к инсулину в инсулин-зависимых тканях. В основе развития ИР, увеличения массы тела, повышения риска СД2 указывается антигистаминергическая активность психофармпрепаратов за счет воздействия на H1-рецепторы, D2-дофаминовые и α -адренергические рецепторы, являющиеся медиаторами усиления потребления энергии, стимуляции аппетита [72]. В некоторых исследованиях среди причин развития НМР у больных шизофренией указываются значение индекса массы тела и наличие гиперхолестеринемии, по поводу которой назначалось лечение [118], отягощенная семейная наследственность по СД2, а также требующая медикаментозной терапии гипертензия [28].

АН имеют множество молекул-мишеней, включая адренергические, гистаминергические, серотонинергические и мускариновые рецепторы. Наряду со связанными эффектами взаимодействия нейролептиков с соответствующими рецепторами было обнаружено множество предикторов увеличения веса. Schwarz E. et al. изучали целый спектр субстанций сыворотки крови на фоне терапии антипсихотиками. Они обнаружили, что исходные уровни 10 различных по своей структуре и функции веществ (аполипопротеин С3, аполипопротеин Н, эпидермальный фактор роста, интерлейкин (ИЛ)-18, ИЛ-25, ИЛ-6, матриксная металлопротеиназа I, фактор роста плаценты, тиреотропный и фолликулостимулирующий гормоны), значительно коррелировали с ростом ИМТ. Дополнительно, с увеличением веса значительно повышались уровни триглицеридов и инсулина [229].

Møller M. et al., оценивая динамику уровней интерферона- γ , фактора некроза опухоли- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-13 у психически больных пациентов с промежуточными состояниями гликемии и без них на фоне приема АН, отметили рост уровней интерферона- γ , ИЛ-4 и ИЛ-6 на фоне приема клозапина и оланзапина. По их мнению такая динамика показателей может свидетельствовать связи между воспалительным процессом, индуцированным антипсихотиками, и СД2 [185].

Нарушение регуляции синтеза аполипопротеинов также может играть роль в патогенезе шизофрении путем их влияния на обмен холестерина в мозге. Воiko A. S. et al. изучали концентрации аполипопротеинов А1, С3, Е, А2 и С2 в сыворотке крови у пациентов с шизофренией с МС и без него, сравнивая эти результаты с психически здоровыми испытуемыми. Было обнаружено, что А1 был значительно снижен у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми субъектами, А2 был ниже у пациентов без МС по сравнению с лицами с МС. Уровни С3 и С2 были повышены у пациентов с шизофренией с МС по сравнению с контрольной группой, а также с психически больными пациентами без МС. Подобные результаты позволяют предполагать, что отдельные составляющие метаболического континуума сопровождают психоз с момента дебюта или появляются уже на ранних его этапах и могут играть определенную роль в патогенезе шизофрении [63].

Гиперпролактинемия (ГП), являющаяся частым НМР приема нейролептиков, как первого поколения, так и атипичных, обуславливает развитие менструальной дисфункции и галактореи, снижение либидо, нарушение потенции, так как пролактин участвует в регуляции функции половых желез. Считается, что данное осложнение терапии нейролептиками, также как и другие обусловлено блокирующим эффектом D2-дофаминовых рецепторов [76, 144, 121, 209, 217, 237].

В исследовании указывается на наиболее частое появление расстройств, связанных с ГП в виде гиперплазии молочных желез, галактореи, снижения либидо, нарушений менструального цикла в группах рисперидона и

оланзапина, причем были выявлены достоверные отличия по гендерным признакам (частота ГП в группе женщин была достоверно выше) [21]. При этом имеются и другие данные о большей степени половой дисфункции среди лиц обоих полов, принимающих НПП [170], чем в группе на терапии АН. Среди последних наиболее часто в качестве предиктора ГП указывается рисперидон [121, 144].

Tasaki, M. et al. оценивали уровни пролактина и тестостерона в плазме крови у 94 мужчин и 83 женщин на фоне приема рисперидона, и арипипразола. Гипопролактинемия наблюдалась у 75% и 65% лиц, получавших арипипразол и рисперидон соответственно. Была обнаружена положительная корреляция между уровнем пролактина и суточной дозой рисперидона. В группе рисперидона концентрация общего тестостерона коррелировала с возрастом, в то время как концентрация свободного тестостерона имела обратную связь с возрастом и уровнем пролактина. [237]. Данные публикаций указывают на то, что ГП чаще наблюдается у женщин [104, 141, 171, 247]. В группе женщин, страдающих шизофренией, получавших нейролептики, галакторея встречалась в 19% [247]. ГП, вследствие ингибирующего влияния на выработку гонадотропного, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и, как следствие этого, нарушение выработки эстрогенов и тестостерона, вместе с психологическими факторами обуславливает развитие сексуальной дисфункции [104, 171].

В популяции больных шизофренией наряду с указанными выше НМР наблюдается дисбаланс в работе щитовидной железы и в ее центральных механизмах регуляции. В литературе имеются данные о ряде нарушений уровня гормонов щитовидной железы [225]. В том числе, связанных с терапией антипсихотиками, так как они могут воздействовать на работу нервной системы. Изменения уровня гормонов щитовидной железы могут повлиять на ЦНС и модифицировать течение психических расстройств. И

наоборот, само психическое расстройство и ПФТ могут влиять на уровень гормонов щитовидной железы. Однако данные об их динамике скудны.

В частности указывается развитие ее патологии на фоне приема нейролептиков. Poyraz B. Ç. et al. (2008) обнаружили значимое повышение антител к тиреопероксидазе, риск развития гипотиреоза был выше у женщин [211]. Авторы пришли к выводу, что длительная терапия антипсихотиками может приводить к развитию гипотиреоза.

Melamed S. B. et al. (2020) проводили ретроспективную оценку частоты нарушений функции щитовидной железы. В когорту вошли 1252 пациента, страдающих шизофренией и 3756 психически здоровых добровольцев. Исходно частота гипотиреоза была в этих группах одинаковой, однако после диагностики диагноза психического расстройства частота коморбидного гипотиреоза резко возрастала, превышая контрольные показатели почти вдвое (9.7% и 5.1% соответственно) [178].

О значимом изменении уровня связанных с щитовидной железой энзимов указывается Rao Y. R.. et al., 2014, где проводилось исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови [217]. Результаты указывали на то, что в когорте больных шизофренией наблюдалось значимое повышение уровня ТТГ, характерное для гипотиреоза. Данное обстоятельство, как предположили авторы, могло быть связано с нарушением центральных механизмов регуляции ее работы. Некоторые отечественные авторы, указывая на целый ряд симптомов, таких как поражение кожи и ее дериватов, нарушения в работе сердечно-сосудистой системы, связывали их появление со снижением функции щитовидной железы [11].

Подобное присутствие МС и НУО при шизофрении, не зависящее от ПФТ, остается окончательно не ясным. В целом, можно выделить несколько возможных причин таких популяционных особенностей: во-первых, стресс-индуцированное высвобождение адренкортикотропного гормона [3, 34, 46]; во-вторых, поведенческие девиации [2, 25, 34, 152]; в-третьих, хроническое воспаление и иммунологические сдвиги [185, 229, 235]; в-четвертых, генный

полиморфизм α -адренорецепторов (гиперактивность симпатической нервной системы) [82], 5-НТ2С рецепторов [72, 248]; в-пятых, нарушение в регуляции лептина, адипокина [72, 164, 247, 248] и половых гормонов [213, 223, 239].

Таким образом, сегодняшние данные свидетельствуют о приобретении особых свойств соматических заболеваний у психически больных. Далее требуется конкретизация, - что для последних служит фактором видоизменения соматического процесса? В ответе на поставленный вопрос логично предположение всего о двух условиях, участвующих либо независимо друг от друга, либо себя взаимно дополняющих. Во-первых, о факторе ПФТ, и во-вторых, о внутренних закономерностях патогенеза самого психиатрического расстройства.

1.2. Психофармакотерапия как модулятор метаболического синдрома, гипергликемии и механизмов гликирования пептидов. Инсулинемия в контексте сахароснижающей терапии СД2 и лекарственной коррекции шизофрении.

С момента начала активной психофармакотерапии связано появление первых публикаций о метаболических эффектах такой терапии. Основным свойством НПП и, тем более, АН является способность их при продолжительном лечении шизофрении повышать вес. Предполагается, что использование антипсихотиков также может сопровождаться повреждением β -клеток поджелудочной железы [126, 244]. Этим может объясняться тот факт, что заболеваемость СД2 не всегда строго коррелирует с ожирением. У значительной части пациентов гипергликемия развивается без увеличения массы тела веса [62].

Как среди психически здоровых, в популяции больных шизофренией с проблемой сердечно-сосудистой патологии неразрывно связаны факторы ожирения, дислипидемии, ИР, СД2 [27, 43, 72,]. Нарушения липидного и углеводного обмена при шизофрении, в некоторой мере, специфичны. Клинической картине психоза свойственна цикличность течения с наличием

обострений. Эти обострения, в свою очередь, сопровождаются симпатикотонией и ростом уровня катехоламинов в крови, мобилизацией гликогена печени, гипергликемией, изменением чувствительности тканей к инсулину. Это сочетание клинических особенностей и фармакологической коррекции психоза делает более сложной диагностику этих нарушений.

В последнее время проблема ожирения и МС при шизофрении преимущественно связывается с практикой использования в терапии психоза группы АН, так как и прибавка массы тела, и дислипидемия чаще отмечаются на фоне их приема, чем при использовании НПП. В то время как основное внимание сосредоточено на АН, другие вопросы данной проблематики остаются конкретизированы в недостаточной мере. Однако, показана способность НПП приводить к увеличению массы тела [45, 55, 205], дислипидемии, НУО. Более того, показано, что пациенты молодого возраста, имеющие малый стаж шизофрении, в большей степени подвержены развитию МС [46, 88, 206].

На фоне появления все более новых АН была предложена концепция их «атипичности», где рисперидон является наименее «атипичным», а клозапин имеет ярко выраженную «антипичность» [48]. Примечательно, что на это свойство влияет доза препарата. Например, рисперидон и амисульприд могут утратить свою атипичность при увеличении дозы. Наиболее же эффективным АП по-прежнему остается клозапин, который обладает уникальными клиническими свойствами и используется в ситуации лекарственно-резистентной шизофрении, но оновременно с этим ассоциирован с самым высоким риском развития МС. Turangan D. R. et al. (2020) в своем исследовании не обнаружили признаков МС и НУО на фоне 1 года приема арипипразола [241].

В ходе оценки динамики влияния 6-недельного приема АН на изменения веса, показателей липидно-глюкозного обмена у пациентов с шизофренией с сопутствующем МС было обнаружено существенное увеличение ОТ, уровня триглицеридов и индекса атерогенности. У лиц без МС были отмечены

статистически значимое увеличение уровня гликемии, ТГ, ЛПОНП, а также рост значений ИР и КА [151].

Chiliza V. et al. (2015), исследуя влияние 12-месячного приема флупентиксола, выявили значительное увеличение ИМТ ($p < 0,0001$), ОТ ($p = 0,03$) и снижение ЛПВП ($p = 0,005$), в то время как уровни АГ, ОХс, ЛПНП, ТГ, гликемии оставались неизменными. Изменение ИМТ коррелировало с динамикой уровней ТГ, а также с увеличением дозы лекарственного препарата [83].

Прибавка в весе продемонстрирована в ряде исследований на фоне лечения хлорпромазином (до 15.9 кг) [158], галоперидолом (до 4 кг) [158, 205, 225] и сертиндолом (до 4 кг) [45, 95], хотя они в этих нежелательных эффектах уступали группе АН.

В метаанализе Allison D. V. et al. 1999 показан рост массы тела на фоне терапии значительного количества НПП (хлорпромазин, галоперидол, флуфеназин, трифлуоперазин, молиндон, тиоридазин и др.) [45].

С другой стороны, Озорнин А. С. и др (2010) изучали динамику показателей липидограммы у пациентов, получавших галоперидол и рисперидон. Полученные результаты исследования демонстрировали, что при использовании галоперидола, в случаях положительного терапевтического эффекта, происходило улучшение показателей липидного спектра, а в случае отсутствия положительного терапевтического эффекта, какой-либо существенной динамики показателей сывороточных липопротеидов не наступало [29]. При этом иные закономерности были установлены в группе больных, принимающих рисперидон. На фоне существенного терапевтического эффекта практически у всех больных не отмечалось подобных положительных изменений в липидограмме. Более того, по части параметров (ЛПНП, ЛПОНП и аполипопротеин-В) имелась тенденция к отрицательной динамике.

В ходе метаанализа 51 рандомизированного исследования Álvarez-Jiménez M. et al. (2008) была показана прибавка массы тела для оланзапина и

рисперидона. У молодых пациентов с малым стажем шизофрении и краткосрочным режимом терапии эта динамика составляла 7,1-9,2 кг для оланзапина и 4,0-5,6 кг для рисперидона, в то время как при длительном лечении 10,2-15,4 кг и 6,6-8,9 кг соответственно [46].

В одно ретроспективное поперечное многоцентровое исследование были включены пациенты, получавшие монотерапию антипсихотиком не менее 12 недель (амисульприд (n= 213, 14.7%), галоперидол (n= 202, 13.9%), оланзапин (n= 306, 21.1%), кветиапин (n= 218, 15.0%), рисперидон (n= 268, 18.5%), и зипразидон (n=240, 16.5%). Было установлено, что МС присутствовал у 24.6% пациентов, ожирение у 42.4%, повышение ТГ у 37.3%, снижение ЛПВП у 35.4%, АГ у 54.1%, промежуточные состояния гликемии и СД у 14.2%. Абдоминальное ожирение и низкий уровень холестерина ЛПВП были в большей степени распространены у женщин, чем у мужчин: 54,5% против 34,3%, 46,1% против 28,5 (p<0,001) соответственно. Одновременно с этим АГ и гипертриглицеридемия чаще встречались у мужчин, чем у женщин: 59,0% против 46,0% и 40,7% против 32,4% (p<0,01) соответственно [62].

Correll C. U. et al. (2009) в схожем анализе установили следующие изменения компонентов МС. После 11 недель терапии оланзапином масса тела увеличивалась на 8,5 кг, кветиапином на 6,1 кг, рисперидоном на 5,3 кг и арипипразолом на 4,4% по сравнению с минимальным изменением массы (0,2 кг) в группе без лечения (n=15). Рост общего Хс и ЛПНП составил 15,6 мг/дл и 16,8 мг/дл на фоне терапии оланзапином, 9,1мг/дл и 9.93 мг/дл кветиапином, чего не было на фоне терапии арипипразолом и рисперидолом. Повышением ТГ характеризовались оланзапин (на 24,3 мг/дл), кветиапин (на 37,0 мг), а также рисперидон (на 9,74 мг) [88].

Причины, которые лежат в основе прибавки веса на фоне терапии антипсихотиками, до сих пор окончательно не ясны. Считается, что в их основе лежит взаимодействие с центрами регуляции энергетического баланса, способствующее повышению аппетита и потреблению пищи [42].

Дисбаланс в работе вентромедиального ядра и латеральной гипоталамической области приводит или к анорексии, или к булемии [124].

В последние полтора десятилетия проблема расстройства углеводного обмена при шизофрении преимущественно увязывается с механизмами формирования ИР и сопряженных с ней метаболических эффектов в результате использования в терапии психоза новой группы АН. Тем самым, другие вопросы данной темы остаются конкретизированы в меньшей мере. Однако известно, что некоторые из НПП выступают в роли модуляторов 5-НТ 1А рецепторов, и тем опосредуют возможное изменение секреции инсулина (Т. L. Beettnger 2000). К примеру, гипоинсулинемический ответ отмечен в ходе экспериментальных введений высоких доз хлорпромазина (аминазина), хотя само по себе продолжительное использование препарата в терапевтическом режиме исключало подобное влияние; в последнем случае оставался стабильным и уровень гликемии (G. Erle 1977). Дополнительное значение в изменении уровня инсулинемии при шизофрении отводится специфике альфа-адренергического рецепторного звена и особой организации продукции соматостатина (Li-Chun Lin 2009), хотя, насколько динамичен этот процесс и в какую сторону смещается концентрация инсулина на сегодня остается не ясным.

В некоторых работах было показано значимое различие в развитии СД2 в группах, получавших НПП и АН [5, 84, 244]. В двух исследованиях проводился клинико-статистический анализ двух групп психически больных: принимающих НПП и АН [25, 232]. Результаты этого анализа показали рост манифестации СД2 в указанных группах, с превалированием его в группе АН. При этом более выражены они были в группах молодого возраста (менее 40-45 лет). Это обстоятельство, по мнению авторов, является доводом в пользу исследуемой гипотезы, а также позволяет предполагать о наличии возрастного ценза в развитии СД2.

Имеются данные о неодинаковом влиянии на развитие СД2 различных АН. В исследованиях Buse J. B. et al. (2003) и Xu H. et al. (2019) указывается,

что АН с разной частотой вызывают подобные изменения [28, 244]. По данным Marder S. R. et al. (2004) и Xu H. et al. (2019) клозапин и оланзапин чаще ассоциируются с развитием СД2, при этом наибольшее количество публикаций по поводу развития СД2 также касаются вышеуказанных препаратов [151, 244]. Результаты наблюдений De Hert M. et al. за больными шизофренией, принимавшими клозапин, выявили заболеваемость СД2 на уровне более 35%, подтвердили гипотезу о влиянии приема клозапина на развитие СД2, причем, по мнению авторов данный факт может быть обусловлен не только непосредственным влиянием АН на углеводный обмен, но его другими эффектами. Например, седацией и, как следствием этого, значительным снижением физической активности [93-98]. Прием клозапина ассоциируется с повышенным риском развития СД2, а также развитием кетоацидоза и гипергликемических состояний [244].

В исследовании Hagg S. et al. (1998) сообщается о развитии СД2 на фоне приема клозапина в 12% случаев, также его прием ассоциировался с повышением частоты развития НТГ. По данным Marder S. R. et al., 2004 показано увеличение массы тела в среднем на 4.45 кг при приеме клозапина, 4.15 кг – оланзапина, 2.92 кг – сертиндола, 2.1 кг – рисперидона. Прием нейрорептиков ассоциировался с достоверным повышением уровня глюкозы крови. Анализ выявил повышенный риск развития СД2 на фоне приема клозапина, оланзапина, кветиапина, при этом в группе респиредона существенные девиации в сравнении с контрольной группой были выявлены только в группе моложе 40 лет [118].

Увеличение массы тела у достаточно большой группы больных шизофренией также объясняется такими факторами, как малоподвижный образ жизни, в том числе, в связи с приемом седативных препаратов, негативные симптомы и депрессия, удовлетворение чрезмерного чувства голода. В группу риска МС внесены пациенты повышенного питания, молодые женщины [31]. В результате полученных данных были сделаны выводы, неоднородности влияния тех или иных АН у мужчин и женщин.

Распространенность МС оказалась выше у больных женского пола по сравнению с мужчинами на фоне приема клозапина, кветиапина и амисульприда. При этом обратное соотношение наблюдалось у пациентов, находившиеся на терапии оланзапином, а частота встречаемости его здесь на терапии кветиапином и амисульпридом оказалась ниже в целом по группе именно в связи с гендерными различиями. Результаты о более частой встречаемости МС у женщин представлены в работе Мартынихина И. А. (2009), выполненной в Санкт-Петербурге [25].

В основе изменения массы тела, индуцированного приемом антипсихотиков, также лежит генетическая предрасположенность, связанная с вариациями гена серотониновых рецепторов 5-HT_{2C} [112]. Reynolds G. P. et al. 2002 указывают на различие в увеличении массы тела в исследуемых группах с разными вариациями этого гена [220]. Антагонизм АН к 5-HT_{2C} обуславливает ряд побочных эффектов, связанных с физическим здоровьем, что приводит к ИР, гиперинсулинемии и повышению риска развития СД2 вследствие снижения уровней адренкортикотропного гормона и кортизола. При этом указывается на то, что АН часто могут приводить к ИР и ее атрибутам у лиц без предшествующих признаков МС [3].

Прибавка в весе при приеме АН без терапевтического эффекта последних может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе шизофрении [13]. Сообщается о зависимости развития МС от лидирующего синдрома шизофрении. В исследованиях Подвигина С.Н. (2010, 2011) установлено, что для всех больных параноидной шизофренией факторами риска МС являлись апато-абулический вариант дефицитарных расстройств и прием АН. Указано, что более 80% больных с данным коморбидным комплексом составляли пациенты с апато-абулическим вариантом дефицитарных расстройств, среди них не было пациентов с астеническим вариантом. Было выявлено, что частота апато-абулического варианта среди больных шизофренией с коморбидной АГ с признаками МС была выше, чем частота псевдоорганического варианта дефицитарных расстройств [31, 32].

В настоящее время имеется множество исследований, указывающих на роль оксидативного стресса при шизофрении. Избыточная оксидативная реакция часто связана с процессами гликирования белков (карбониловый стресс). Биохимическая трансформация гемоглобина с неферментативным присоединением моносахарида к NH₂ группе концевой валина β-цепи формирует в совокупности HbA₁ (HbA_{1a} + HbA_{1b} + HbA_{1c}). Существует несколько форм гликированных гемоглобинов, однако только HbA_{1c}, количественно преобладает над остальными формами и наиболее тесно коррелирует со степенью гликемии. [1, 19, 20]. Также убедительно доказана зависимость между уровнем гликемии и риском развития макро- и микрососудистых осложнений при диабете [90, 140, 196, 252]. В связи с этим определение значений HbA_{1c} давно включено в основные диагностические программы по СД [16].

Взаимосвязь уровней HbA_{1c} и гликемии, течения СД₂ продемонстрирована у пациентов с шизофренией, использующих разные схемы ПФТ. Так, Xu L. P. et al. (2006) отмечают изменение показателей ПТТГ и больший риск развития СД при исходно повышенном уровне HbA_{1c} на фоне 6-недельного приема клозапина (в меньшей степени рисперидона, хлорпромазина), в то время как при его нормальном значении до начала лечения существенной разницы при приеме этих препаратов выявлено не было [244]. Jørgensen M. et al. (2010) указывают на то, что состояние СД₂ у больных шизофренией характеризуется более высокими уровнями HbA_{1c} [135]. Повышение значений HbA_{1c} также было выявлено Miljevic S. et al. (2010): на фоне приема клозапина (при среднем сроке лечения - 630 дней) его уровень повышался на 25% от исходного (с 4.43%± 0.33 до 5.5%± 0.48) [180]. Henderson D. C. et al. (2007) в своем исследовании сообщают на связь повышенного уровня HbA_{1c} (в среднем равный 13.3% ± 1.9% (10.4%-16.9%)) с развитием кетоацидоза при СД₂ у больных шизофренией [122]. Manu P. et al. (2013) указывают на высокую распространенность повышенных цифр HbA_{1c} в популяции пациентов, принимающих антипсихотики, относя их к

состояниям преддиабета, и рекомендуют включать исследование данного показателя в рутинной практике [169]. Omar M. et al. (2021) также обнаружили повышенные уровни HbA1c в недавнем исследовании с участием 43 пациентов популяции пациентов с шизофренией [196].

В свою очередь, существуют противоречивые мнения о диагностической ценности критерия HbA1c. Так, Ogawa M. et al. (2011) не обнаружили разницы в уровнях HbA1c у пациентов, различающихся по характеру течения психоза и использующих в этой связи разные дозы психокорректирующих средств [194]. К аналогичному мнению также приходят Habtewold T. D. et al. (2020) и Yang W. et al. (2020) своих недавних исследованиях [116, 246]. Высказывается мнение о большем влиянии на этот показатель поведенческих девиаций и собственного отношения пациентов к лечению [111, 194, 218].

В ряде исследований показано снижение значений HbA1c. Emsley R. et al. (2005) сравнили уровни HbA1c на терапии кветиапином и галоперидолом у 45 больных шизофренией. Изначально половина пациентов имела слегка повышенный HbA1c ($>6,1\%$), у пятой части пациентов значения HbA1c превышали 7% . В конце исследования уровни HbA1c у пациентов, получавших галоперидол, (среднее снижение $1,5\%$, $p=0,04$) значительно снизились, чего не было в группе на терапии кветиапином ($-0,3\%$, $p=0,5$) [108]. В свою очередь, Goswami N. N. et al. (2014) в аналогичном исследовании подобной динамики показателя HbA1c для галоперидола не выявили [192]. Kinon V. J. et al. (2006) указали, что оланзапин у пациентов в значительно большей степени повышает HbA1c ($p<0,05$), триглицериды и вес в течение 24 недель терапии, в то время как на терапии zipразидоном они снижались [142]. Kawabe K. et al. (2015) обнаружили снижение ОХс и HbA1c в 2-летнем наблюдении больных шизофренией, получавших АН (оланзапин, рисперидон, арипипразол, блонансерин, кветиапин) [138]. Castilla-Puentes R. et al. (2007) указали на целый ряд препаратов, которые были связаны со снижением уровня HbA1c [74]. В общей сложности у более 50% пациентов наблюдались отклонения: HbA1c снижался на терапии антиконвульсантами,

антидепрессантами, препаратах лития; его небольшое повышение было в группе на терапии антипсихотиками.

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

Основным эффектом бигуанидов (метформина) является уменьшение продукции глюкозы печенью и значений ИР мышечной и жировой ткани [72]. Remington G. J. et al. (2015) продемонстрировали роль метформина не только в снижении интенсивности образования глюкозы печенью, но и падении уровня ИР, что сопровождается снижением гликемии и концентрации инсулина в плазме [219]. Отдельно описана роль этой группы препаратов в отношении метаболического статуса (ИР, ИМТ) у больных шизофренией, использующих для коррекции психоза АН [2, 7, 13, 53, 77, 213, 215]. В ходе мета-анализа 12 плацебо контролируемых исследований de Silva et al. (2016) на примере 743 пациентов с шизофренией отметили, что метформин способствует достоверному снижению массы тела (в среднем на 3.27 кг), ИМТ (на 1.13 кг/м²), значений ИР (на 1.49 пункта) [98].

У препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) гипогликемический эффект основан на стимуляции β -клеток поджелудочной железы с увеличением секреции инсулина. Исследований, посвященных влиянию ПСМ в самостоятельном использовании на углеводный обмен у больных шизофренией меньше, основным является сравнительный анализ их эффективности с бигуанидами: даже рассматриваемые препаратами второй линии при психозе они рекомендованы пациентам с СД2 с нормальной массой тела, либо при непереносимости метформина [72, 113]. В крысиной модели высокие дозы глибенкламида демонстрировали улучшение когнитивных функций у животных за счет интенсификации нейротрансмиссии посредством дофаминовых и 5-НТ рецепторов [253].

Тиазолидиндионы (глитазоны) (ТЗД) осуществляют свой гипогликемический эффект за счет снижения ИР мышечной и жировой ткани и продукции глюкозы печенью. Данные средства продемонстрировали достаточно высокую эффективность у пациентов с шизофренией. Так, северо-американские исследователи (Smith R. C. et al. 2013) изучали влияние пиоглитазона на углеводный обмен: после 3-х месяцев терапии средние значения гликемии характеризовались существенно меньшей величиной гликемии (натощак и после проводимого ПТТГ), уровнем инсулинемии и значением ИР по критерию НОМА-IR. Более того, было отмечено улучшение показателей липидограммы (снижение уровня триглицеридов и повышение фракции ЛПВП) [234]. Однако, в азиатской выборке больных шизофренией (территория материкового Китая) лечение пиоглитазоном по сравнению с плацебо не показало схожих результатов. В то же время пациенты этой группы имели более низкий ИМТ (Китай 27.7 кг/м², США 33.6, $p=0.004$), меньшие значения инсулинемии (8.1 и 20,3 мкед/мл, $p=0.062$) и ИР (1.12 и 2.62, $p=0.043$), больший стаж шизофрении (34.2 и 21.4 лет, $p=0.001$), были старше (57.7 и 45.5 лет, $p=0.001$); делается вывод, что препарат демонстрирует высокую эффективность у пациентов с большей выраженностью НУО [113]. ТЗД способны проникать через гемато-энцефалический барьер, обладают противовоспалительным плейотропным эффектом [70]. Использование пиоглитазона и эксенатида в монотерапии или в комбинации улучшало когнитивные функции, уменьшало явления нейродегенерации в структурах гиппокампа и снижало ИР тканей в эксперименте на животных [81].

Bartista T. et al. (2008, 2009) сравнили эффекты 8-месячного приема розиглитазона с плацебо у пациентов с шизофренией: в основной группе уровни инсулинемии и значение ИР по критерию НОМА-IR снижались. Однако, в отличие от пиоглитазона, липидный профиль и уровень HbA_{1c} здесь не изменялись [52, 53]. В свою очередь, в аналогичных условиях

Henderson D. C. et al. (2009) обнаружили снижение и концентрации ЛПНП [123].

ТЗД дополнительно обладают противовоспалительным и антиоксидантным эффектами. Показано снижение уровня ИЛ-6 на фоне терапии пиоглитазоном, который по имеющейся гипотезе связан с факторами формирования негативной симптоматики при шизофрении [56]. Кроме того, его 8-месячный прием у 40 пациентов в 30 мг/сут способствует улучшению показателей шкалы PANSS на 13% ($p = 0.001$) в сравнении с группой, получавшей рисперидон [128].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) осуществляют свой эффект путем глюкозозависимой стимуляции и снижения секреции инсулина и глюкагона печени, а также уменьшения продукции глюкозы печенью. Данные средства замедляют опорожнение желудка и уменьшают аппетит. Ishøy P. L. et al. (2013) сообщали о снижении HbA1c (6.5%) и массы тела (8.7%) при СД2 на фоне комбинированного с метформином и инсулинотерапией 2-летнего приема лираглутида [131]. Ishøy P. L. et al. (2016) изучали эффекты подкожного введения эксенатида у пациентов без сопутствующего СД2: результатом 3-месячного приема было хотя и значительное, но не отличающееся от контрольной группы снижение массы тела [130]. В исследовании Larsen J. R. et al. (2017) также продемонстрировано положительное влияние лираглутида: улучшение показателей гликемии, в том числе в тесте с нагрузкой, веса, ОТ, липидограммы [156]. Whicher C. A. et al. (2021) отмечали значительное снижение массы тела, HbA1c и ОТ у испытуемых по сравнению с группой плацебо на фоне 26-недельной терапии лираглутидом [242]. Схожие результаты получили Ando T. et al. (2018) на небольших группах пациентов [47].

Dixit T. S. et al. (2013) в эксперименте на мышах изучали роль лираглутида в дофамин-опосредованных стрессовых реакциях: были продемонстрированы первые доклинические доказательства

антипсихотического эффекта аГПП-1. В итоге сделано предположение о возможном антипсихотическом эффекте препарата при заболеваниях, в основе которых лежит нарушение нейротрансмиссии, например шизофрении [102].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины) (иДПП-4) схожи в своем механизме действия с аГПП-1, однако не влияют на моторику желудка и динамику массы тела. Важным свойством этой группы средств служит их антипсихотический эффект [102, 143, 240].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины) (иНГЛТ-2) осуществляют свой гипогликемический эффект путем снижения реабсорбции глюкозы в почках. ИНГЛТ-2 обладают широким спектром эффектов, включающим снижение уровня HbA1c, улучшение гликемического профиля (как натощак, так и после приема пищи) и уровня ЛПВП, снижение массы тела, нормализацию АГ [202]. Препараты этой группы при длительном приеме способны улучшать когнитивные функции [166].

В ряде исследований они продемонстрировали свою высокую эффективность: показано значительное снижение массы тела на фоне приема канаглифлозина [227, 236], дапаглифлозина [65, 148] и эмпаглифлозина [49, 208, 221, 222]. Дапаглифлазин способен снижать заболеваемость и смертность у пациентов с СД2 с сопутствующей сердечной и почечной недостаточностью, острым инфарктом миокарда [191]. Рекомендовано их использование у пациентов, получающих антипсихотические средства, включая НПП и АН.

Ингибиторы α -глюкозидаз (акарбоза) замедляют всасывание углеводов в кишечнике. Chen Q. et al. (2008) изучали эффективность и побочные эффекты акарбозы при лечении шизофрении с нарушением толерантности к глюкозе при одновременном сравнении с пациентами, использовавшими метформин. Через 4 недели приема уровни гликемии натощак и HbA1c, а также показатели ПТТГ приближались к нормальным. Причем показатели ПТТГ были снижены среди получавших акарбозу в большей степени, чем в группе

метформина. Авторы приходят к выводу, что акарбоза является эффективным препаратом при лечении нарушенной толерантности к глюкозе при шизофрении [80].

В настоящее время в литературе мало сведений о закономерностях динамики инсулинемии у больных СД2, страдающих шизофренией; не полностью раскрыта проблема о правилах изменения концентрации инсулина, значений ИР и HbA1c на фоне проводимой ПФТ при психозе как в самостоятельном режиме, так и в сочетании с сахароснижающими средствами лечения диабета.

Подводя итог литературного обзора, следует отметить, что до сих пор связи психопатологического расстройства и МС, а также СД2, крайне противоречивы. Остаются открытыми вопросы об их конкуренции или синергизме, механизмах высшей нервной деятельности в генезе данной соматической патологии при шизофрении. Не полными остаются указания о влиянии ПФТ и современной сахароснижающей терапии на степень и характер изменений липидного обмена, НУО, показателя инсулинемии, ИР и HbA1c. Ответы на эти вопросы предполагается получить в материалах данной диссертации.

Глава 2. Объем исследования и методы исследования

2.1.1. Клиническая характеристика больных

Работа проводилась в течение 2014-2025 годов на базе ОГКУЗ «Белгородская областная клиническая психоневрологическая больница», 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 положениями Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10)1992, и клиническим рекомендациям РАЭ 2021 г. (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 10-й выпуск (дополненный). – М.; 2021 г., ВОЗ 1999-2013).
3. Больные с установленным диагнозом шизофрении, согласно диагностическими критериями шизофрении МКБ-10, способные кооперировать с врачом.
4. Больные с МС (диагноз выставлен в соответствии с положениями клинических рекомендаций - Ожирение 2020 г. РАЭ, и клинических рекомендаций - Нарушения липидного обмена 2023).

Критерии исключения:

1. Пациенты, не понимающие целей исследования, находящиеся в обострении психического заболевания.
2. Пациенты, использующие лекарственные препараты с известным влиянием на углеводный обмен: никотиновая кислота, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, α - и β -адреномиметики, β -адреноблокаторы, тиазидные диуретики и другие.
3. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, использующие для его коррекции инсулинотерапию.

4. Пациенты с латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA) и сахарным диабетом взрослого типа у молодых (MODY).

5. Заболевания экзокринной части поджелудочной железы, резекция поджелудочной железы.

6. Пациенты с эндокринопатиями: акромегалия, синдром Кушинга, гипертиреоз и другие.

7. Отказ больного продолжать исследование в последующих «точках» обследования.

В качестве модели оценки неврогенных детерминант МС, СД и промежуточных состояний гликемии исследована выборка больных шизофренией, где диагностированы данные заболевания. При формировании психиатрической выборки и выполнении работы соблюдался принцип требований Комитета по Этике на основании принципа, что исследование у лиц с нарушением психики и органов чувств может быть приемлемо только в том случае, если оно имеет минимальный риск и приносит прямую и значительную пользу для участника. Этическая дилемма «риск-польза» в нашей работе решалась в пользу последнего составляющего, согласно обязательной конкретизации нозологической формы и тяжести соматической патологии (уровень доказательности IA).

Работа (поперечное клиническое исследование) осуществлялась в три этапа:

1-й - скрининг гликемии среди больных шизофренией и у психически здоровых лиц, находящихся на стационарном лечении;

2-й - формирование 2-х когорт больных СД2: исследуемой и контрольной с изучением особенностей компонентов МС, концентраций инсулинемии, С-пептидемии, ИР;

3-й определение уровней HbA1c среди больных шизофренией без СД и промежуточных состояний гликемии, находящихся на различных режимах ПФТ, и у психически здоровых лиц.

Оценка специфики МС и СД2 состояла в формировании психиатрической группы, n=672: 314 мужчин (46,7%), 395 женщин (55,2%). Изначально СД2 присутствовал у 43 (6,4%) пациента - 16 мужчин и 27 женщин. Кроме того в тесте с нагрузкой глюкозой дополнительно выявлены 9 (1,3%) примеров СД2 (5 женщин и 4 мужчины, итого 52 человека с СД2 (7,7%)), у 25 (3,4%) пациентов состояние НТГ (21 женщина, 4 мужчины), еще у 19 (2,8%) лиц (16 женщин, 3 мужчины) – НГН. Таким образом, НУО присутствовали у 96 человек (14.2%).

Основные демографические и антропометрические характеристики психиатрической группы, в которой выполнен скрининг гликемии представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика психиатрической группы больных, в которой выполнен скрининг гликемии

Показатели	Психиатрическая группа		
	Мужчины, n=314	Женщины, n=358	Вся группа, n=672
Возраст, лет	44 [35-53]	50 [40-48]	47[37-56]
Вес, кг	76 [70-81]	75 [70-80]	75[70-80]
Рост, см	172 [167-176]	162 [157-167]	167[160-173]
ИМТ, кг/м ²	25,5 [24.1-27.6]	27,7 [26.8-30.1]	27,1[24.8-29.1]

Me [lq-uq], медиана и межквартильные значения; ИМТ — индекс массы тела

В итоге, общее число лиц с установленным СД2 составило 52 человека: 20 мужчин, 32 женщины, в возрасте от 35 до 67 лет, и средней продолжительностью СД2 4.76±2.91 год.

Всем лабораторным и инструментальным методам предшествовали расспрос жалоб с их детализацией, визуальный осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация грудной клетки, поверхностная и глубокая пальпация с перкуссией живота, измерение артериального давления, определение частоты

пульса. На момент исследования у пациентов исследуемой группы отсутствовали признаки хронической сердечной недостаточности (отеки, крепитация при аускультации грудной клетки, патологические шумы, «ритм галопа», пульсация яремных вен и др.), артериальное давление, частота сердечных сокращений была в пределах нормы.

Основными субъективными признаками у пациентов с СД2, страдающих шизофренией, были следующие: периодическая жажда и сухость во рту у 44 человек, учащенное мочеиспускание у 32, кожный зуд у 8, общая слабость у 40, периодические мышечные и суставные боли у 34, головные боли у 36, снижение зрения у 14, онемение кончиков пальцев рук или ног у 16, слабость в конечностях у 20.

В структуре микрососудистых осложнений СД в группе присутствовали: ретинопатия (15,4%, непролиферативная в 8 случаях, 2 примера пролиферативной, 2 пациентам ранее выполнялась лазеркоагуляция сетчатки левого глаза), 2 больных с катарактой (3,8%); диабетическая дистальная симметричная нейропатия (15,3%, по 2 примера сенсорной и моторной, остальные 4 — смешанная); синдром диабетической стопы (3,8%, нейропатическая право- и левосторонняя формы, без хирургического вмешательства в анамнезе); диабетическая нефропатия у 8 пациентов (15,4%, во всех случаях СКФ от 75 до 89 мл/мин (С2), суточная МАУ у 12 пациентов соответствовала стадии А2 (МАУ 30-300 мг/сут).

Структура макрососудистых осложнений: ИБС, стенокардия напряжения (12%, во всех случаях 1-2 функционального класса), гипертоническая болезнь (16%, во всех случаях II стадии), энцефалопатия сочетанного генеза (16%). Из 52 пациентов у 8 была нормальная масса тела, у 12 избыточная. Из оставшихся 32 человек 20 страдали ожирением 1-ой степени, 4 пациента 2-ой, у 8 пациентов имела место 3-я степень ожирения.

Гипотензивные препараты на момент исследования принимали 10 человек. Холестеринснижающие препараты принимали 12 пациентов психиатрического стационара. Тактика терапии СД2, в том числе и впервые

диагностированного, включала таблетированные лекарственные средства из группы бигуанидов (метформин) препараты сульфонилмочевины (глибенкламид или гликлазид), иНГЛТ-2 (дапаглифлозин или эмпаглифлозин), как в монотерапии, так и в их комбинации. Большинство пациентов применяло метформин в монотерапии (20) и в комбинации с гликлазидом (11). У остальных (21) тактика терапии включала глибенкламид (9), гликлазид (6), дапаглифлозин (1), эмпаглифлозин (5).

У всех пациентов произведена оценка основных антропометрических характеристик (ОТ, вес, рост, индекс массы тела), определены основные параметры клинического и биохимического анализа крови (таблица 2, 3)

Таблица 2.

Характеристики психиатрической когорты больных с сопутствующим СД2

Показатели	Психиатрическая группа		
	Мужчины, n=20	Женщины, n=32	Вся группа, n=52
Возраст, лет;	54 [46-60]	57 [49-64]	54 [49-61]
ОТ, см;	97.5 [90-113]	109 [102-115]	108 [96-115]
Вес, кг;	88.5 [69-110]	82 [70-103]	87 [70-103]
рост, см;	175.5 [173-182]	160 [156-165]	165 [157-175]
ИМТ, кг/м ² ;	27.7 [23.4-33.8]	32 [29.1-40.6]	31.8 [26-34.9]
Продолжительность шизофрении, лет	24.5[12.25-32.25]	22[17-34.5]	22 [16-34.25]
Возраст дебюта шизофрении, лет	25[22-36]	27[20-34]	26 [21-34]
Продолжительность сахарного диабета, лет	3.5 [1-5]	4 [2-5]	4 [2-5]
Возраст дебюта сахарного диабета, лет	52[41-55]	50[42-60]	52 [42-56]

Me; [lq-uq] — медиана, межквартильные значения; ОТ — окружность талии; ИМТ — индекс массы тела

Таблица 3.

Показатели основных лабораторных данных в психиатрической группе
больных с сопутствующим СД2

	Психиатрическая группа		
	Мужчины, n=20	Женщины, n=32	Вся группа, n=52
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5.19 [4.45-5.31]	4.64 [4.32-4.8]	4.7 [4.37-5.2]
Гемоглобин, гр/л	152 [141-159]	130 [125-140]	138 [128-149]
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	241 [215-332]	314 [258-390]	285 [218-345]
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7.2[6.3-8.5]	8.1[6.5-9]	7.9 [6.5-9]
Гликемия, ммоль/л	5.9[5.2-7.7]	6.3[5.9-7.8]	6.3[5.5-7.7]
Мочевина, ммоль/л	4.45[3.6-4.9]	4.1[3.2-5]	4.2[3.5-5]
Креатинин, мкмоль/л	83 [78-89]	68[66-77]	76[66-85]

Me; [lq-uq] — медиана, межквартильные значения

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-ти (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%) пациент, 12 мужчин и 32 женщин), у оставшихся 8-х мужчин по 4 примера параноидного (7,5%) и психопатоподобного (7,5%). Все пациенты имели инвалидность по психическому заболеванию: 1-ая группа — 16 пациентов; 2-ая 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 предотвращения и контроля лекарственно-индуцированных экстрапирамидных симптомов использовался циклодол. Из антидепрессантов (АД) 4 пациента получали флуоксетин. НПП и АН использовались, как в монотерапии, так и в их комбинации. Среди 52 пациентов 16 использовали АН в монотерапии (4 мужчины, 12 женщины), у 2-х мужчин в качестве монотерапии использовался НПП, 2 женщины получали два НПП в комбинации с АН, 12 человек (6 мужчин, 6 женщин) НПП с циклодолом, 16 человек (4 мужчины, 12 женщин) два НПП с циклодолом, у 2-х мужчин комбинация НПП и АН дополнялась применением антидепрессанта, у 2-х мужчин антидепрессант применялся в комбинации с НПП и циклодолом.

Значения гематокрита (0.43[0.4-0.45]) и цветового показателя (0.88 [0.83-0.9]) находились в пределах референтных значений. В анализе мочи обращала внимание на себя микропротеинурия у 25 человек (6 мужчины и 19 женщин), отклонение от нормальных значений МАУ у 13 пациентов (5 мужчин и 8 женщин), в то время как остальные физические свойства (удельный вес 1016[1012-1020], рН 5[5-6]) и клеточный осадок были в пределах нормы.

Помимо указанных выше исследований, дополнительно, с целью конкретизации и исключения вторичных НУО пациентам с наличием в анамнезе хронической интоксикации этанолом, был проведен ряд методик. Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости для уточнения размеров, изменения эхогенности, выявления очаговых образований в поджелудочной железе. Также определена активность ГГТ, АсАТ, АлАТ, амилазы, липазы, уровень билирубина крови. Результаты исследования крови на наличие маркеров вирусного гепатита В и С (HBsAg, анти-HCV, анти-HCV core IgM) были отрицательными. Использованию инструментальных и лабораторных методов предшествовала пальпация и

перкуссия живота. Объективными признаками хронической алкогольной интоксикации также являлись телеангиэктазии.

Контрольная группа (77 человек) сформирована в ходе предварительного анализа сопоставимой по основным демографическим и антропометрическим характеристикам выборки психически здоровых лиц - пациентов, находившихся на лечении в соматическом отделении и не получавших препараты-модуляторы углеводного обмена, n=1202: 663 женщины (55,2%), 539 мужчин (44,8%).

Итого, СД2 здесь присутствовал 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 10 (0,8%) примеров приходилось на случаи НТГ (5 мужчин и 5 женщин), и у 11 пациентов выявлена НГН (0,9%) (3 мужчины и 8 женщин). Общее число НУО составило 98 (8,1%): из них СД2 77, НТГ 10 и НГН 11.

Основные демографические и антропометрические характеристики контрольной группы, в которой выполнен скрининг гликемии, представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Характеристика соматической группы больных, в которой выполнен скрининг гликемии

	Соматическая группа; Me [lq-uq]		
	Мужчины, n=539	Женщины, n=663	Вся группа, n=1202
Возраст, лет	51[33-60]	53[42-61]	52[40-61]
Вес, кг;	79,5[67-92]	77[65-90]	79.5[67-92]
Рост, см	176[172-182]	164[158-167]	167[161-174]
ИМТ, кг/м ²	26,6[23,8-30,1]	28,7[24,8-33,7]	27.8[24.3 32.5]

Me [lq-uq], медиана и межквартильные значения; ИМТ — индекс массы тела

В контрольную выборку психически здоровых лиц с СД2 включены 77 пациентов: мужчины (34 человек) в возрасте 29-68 лет с длительностью

заболевания от 0 до 15 лет; женщины (43 человека) в возрасте 22-77 лет, с длительностью заболевания 5.03 ± 4.7 . В ходе расспроса и объективного исследования у пациентов контрольной группы также отсутствовали признаки декомпенсации сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Основными субъективными признаками у пациентов с СД2 контрольной группы были следующие: периодическая жажда и сухость во рту у 45 человек, учащенное мочеиспускание у 32, кожный зуд у 7, общая слабость у 42, периодические мышечные и суставные боли у 54, головные боли у 49, снижение зрения у 19, онемение кончиков пальцев рук или ног у 17, слабость в конечностях у 23.

В структуре микрососудистых осложнений СД в группе присутствовали: ретинопатия (23,4%, непролиферативная в 8 случаях, 6 примера пролиферативной, 4 пациентам ранее выполнялась лазеркоагуляция сетчатки левого и/или правого глаза), катаракта (13%); диабетическая дистальная симметричная смешанная нейропатия (31,2%); синдром диабетической стопы (5%, нейропатическая правосторонняя и левосторонняя формы, без хирургического вмешательства); диабетическая нефропатия (23,4%, во всех случаях СКФ от 75 до 89 мл/мин (С2), суточная МАУ у 21 пациентов соответствовала стадии А2 (МАУ 30-300 мг/сут).

Структура макрососудистых осложнений: ИБС, стенокардия напряжения (23%, 1-2 функциональный класс), гипертоническая болезнь (26%), энцефалопатия сочетанного генеза (13%).

Гипотензивные препараты на момент исследования принимали 35 человек. Холестеринснижающие препараты (статины) в контрольной группе использовало 19 пациентов. Из 77 пациентов у 2 была нормальная масса тела, у 12 - избыточная. Из оставшихся 63 человек: 13 пациентов имели ожирение 1-ой степени, 35 - 2-ую степень, у 15 констатирована 3 степень ожирения.

Тактика терапии СД2 у включала таблетированные лекарственные средства из группы бигуанидов (метформин, в том числе пролонгированная его форма), препараты сульфонилмочевины (глибенкламид или гликлазид) и

ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (эмпаглифлозин, дапаглифлозин), как в монотерапии, так и в их комбинации. Большинство пациентов применяли метформин: в монотерапии (34 человек) и в комбинации с гликлазидом (15 человек). У остальных лиц тактика терапии включала глибенкламид (7), гликлазид (8), дапаглифлозин (4), эмпаглифлозин (9).

Также как и в основной группе, у пациентов контрольной произведена оценка основных антропометрических характеристик (ОТ, вес, рост, индекс массы тела), определены основные параметры клинического и биохимического анализа крови (таблица 5,6).

Значения гематокрита (0.44 [0.41-0.47]) и цветового показателя (0.87 [0.83-0.9]) находились в пределах референтных значений. В анализе мочи обращала внимание на себя микропротеинурия у 15 человек (5 мужчин и 10 женщин), отклонение от нормальных значений МАУ у 13 пациентов (5 мужчин и 8 женщин), в то время как остальные физические свойства (удельный вес 1018 [1015-1021], рН 6[5-6]) и клеточный осадок были в пределах нормы.

Таблица 5.

Антропометрические характеристики контрольной когорты больных с сопутствующим СД2

Показатели	Контрольная группа; Me [lq-uq]		
	Мужчины, n=34	Женщины, n=43	Вся группа, n=77
Возраст, лет	46 [42-53]	59 [54-64]	54 [43-62]
ОТ, см	109 [96-121]	102.5 [93-115]	103 [95-117]
Вес, кг	98 [92-107]	94.5 [76-105]	97 [80-106]
рост, см	178 [176-181]	163 [159-165]	169 [161-178]
ИМТ, кг/м ²	31 [30.2-32.7]	35.1 [31.2-39.4]	32.7 [30.2-39]
Продолжительность сахарного диабета, лет	3 [0-7]	2 [0-6]	3.5 [0-7]

Me; [lq-uq] — медиана, межквартильные значения; ОТ — окружность талии; ИМТ — индекс массы тела

Таблица 6.

Показатели основных лабораторных данных в соматической группе больных с сопутствующим СД2

Показатель	Контрольная группа; Me [lq-uq]		
	Мужчины, n=34	Женщины, n=43	Вся группа, n=77
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5.1[4.76-5.54]	4.73 [4.64-5];	4.88 [4.65-5.14]
Гемоглобин, гр/л	148 [140-160]	140 [126-143]	141 [132-149]
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	226 [197-286]	255 [231-287]	250 [209-287]
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7 [5.6-8]	7.5[6.2-8.6]	7.2[5.8-8.1]
Гликемия, ммоль/л	8[6.6-10]	7[6.1-8.9]	7.4 [6.1-9.7]
Мочевина, ммоль/л	5.1[4.2-5.9]	5.5 [4.9-6.2]	5.4[4.5-6.1]
Креатинин, мкмоль/л	85[83-99]	75[69-83]	82[72-91]

Me; [lq-uq] — медиана, межквартильные значения

На момент исследования у пациентов контрольной группы, также как и основной, отсутствовали признаки хронической сердечной недостаточности (отеки, крепитация при аускультации грудной клетки, патологические шумы), артериальное давление, частота сердечных сокращений была в пределах нормы.

С целью выявления скрытых эпизодов гипергликемии были определены уровни HbA_{1c} у пациентов без СД и промежуточных состояний гликемии: с этой целью, принимая во внимание факторы, которые могли бы повлиять на результаты исследования, также была сформирована группа больных шизофренией в количестве 87 человек (41 мужчина, 46 женщин). В дальнейшем эта группа была уменьшена при уравнивании (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 психиатрической патологии (35 мужчин и 38 женщин).

Из исследуемых групп исключались пациенты молодого и старческого возраста, а также имеющие дефицит или избыток массы тела. Главные демографические и антропометрические характеристики групп (возраст, вес, рост, индекс массы тела) представлены в таблице 7.

Таблица 7

Антропометрические характеристики групп

Показатель	Больные шизофренией, n=65	Психически здоровые, n=73
Возраст, лет	47 [35-55]	48,5 [38-54]
Вес, кг	69 [61-80]	75 [63,5-80]
Рост, см	168 [165-172]	170 [164-175,5]
ИМТ, кг/м ²	24,3 [21,6-28,6]	25,4 [22,39-27,67]

Me [lq-uq], медиана и межквартильные значения

2.1.2. Характеристика патологоанатомической группы

Анализируются случаи 97 больных (56 мужчин, 41 женщина), умерших в психиатрическом стационаре с установленным патологоанатомическим диагнозом, из них больных шизофренией 39 человек (параноидная 35, резидуальная 3, неуточненная 1), 58 человек с другими психическими расстройствами. Возрастная характеристика обеих групп следующая представлена в таблице 8.

Таблица 8.

Возрастная характеристика групп.

	Больные с шизофренией Мужчины, n=22 Женщины, n=17 Вся группа, n=39	Общая психиатрическая группа Мужчины, n=34 Женщины, n=24 вся группа n=58
Возраст, лет	47 [44-53] 65 [46-68] 52 [45-65]	54 [42-61] 63 [55-71] 58 [44-68]

Me [lq-uq], медиана и межквартильные значения

Непосредственной причиной смерти у больных шизофренией по данным патологоанатомического исследования являлись: тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в 9 (23,1%) случаях, из них 6 с доказанным тромбозом глубоких вен нижних конечностей), пневмония – 7 (17,9%), гнойно-септические заболевания костей и мягких тканей – 7 (17,9%), острая недостаточность мозгового кровообращения – 6 (15,4%), аспирационная асфиксия – 2 (5,1%), желудочно-кишечное кровотечение – 4 (10,3%), шизофрения фигурировала непосредственной причиной смерти в 4 (10,3%) случаях.

В группе остальных больных психиатрического стационара наряду с пневмонией и ТЭЛА (10 (17,2%) и 8 (13,8%) случаев соответственно), лидирующее положение в структуре летальности занимает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний 30% 32,8% (ИБС – 12, острый инфаркт миокарда – 5, перикардит – 1, миокардит – 1). В остальных случаях имели место цереброваскулярные катастрофы – 7 (12,1%), алкоголизм – 5 (8,6%), онкологические заболевания – 5 (8,6%). По одному случаю приходилось на аспирационную асфиксию, отравление, перитонит, кахексию – (6,9%). Гнойно-септические заболевания костей и мягких тканей фигурировали только в рамках сопутствующей патологии.

2.2.Методы исследования

2.2.1.Методы лабораторного и инструментального исследования

Для выявления факта присутствия СД2 в обеих группах, среди лиц с нарушенной гликемией, был проведен ПТТГ.

ПТТГ проводился утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту предшествовало ночное голодание в течение 8–10 часов (допускалось питье воды). Последний вечерний прием пищи содержал около 30–50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый не более чем за 5 мин выпивал 75 г безводной глюкозы, растворенной в 300

мл воды. В процессе теста не разрешалось курение. Через 1 и 2 часа осуществляется повторный забор крови. Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов кровь набиралась в пробирку с консервантом.

Диагностические критерии нарушений углеводного обмена (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 10-й выпуск (дополненный). – М.; 2021., ВОЗ 1999-2013) — таблица 9.

Таблица 9

Диагностические критерии нарушений углеводного обмена
(рекомендации ВОЗ, 1999-2013)

Концентрация глюкозы, ммоль/л*			
Цельная капиллярная кровь			Плазма венозной крови
Норма	Натощак	< 5,6	< 6,1
	Через 2 часа	< 7,8	< 7,8
Нарушение гликемии натощак (НГН)	Натощак	$\geq 5,6 < 6,1$	$\geq 6,1 < 7,0$
	Через 2 часа	< 7,8	< 7,8
Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)	Натощак	< 6,1	< 7,0
	Через 2 часа	$\geq 7,8 < 11,1$	$\geq 7,8 < 11,1$
Сахарный диабет	Натощак	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
	Через 2 часа	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
	Случайное определение	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$

Наличие и стадию диабетической ретинопатии устанавливали, исходя из классификации (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 10-й выпуск (дополненный). – М.; 2021., ВОЗ

1999-2013). Непролиферативной стадии соответствовали микроаневризмы, мелкие интравитреальные кровоизлияния, отек сетчатки, твердые и мягкие экссудативные очаги, диабетический макулярный отек; пролиферативной - неоваскуляризация диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, ретинальные, преретинальные и интравитреальные кровоизлияния (гемофтальм), образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации, диабетический макулярный отек.

Наличие диабетической нефропатии и стадию хронической болезни почек (ХБП) классифицировали по значениям СКФ (таблица 10).

Таблица 10

Стадии ХБП у больных СД

СКФ	Определение	Стадия
> 90	Высокая и оптимальная	C1
60 – 89	Незначительно сниженная	C2
45 – 59	Умеренно сниженная	C3a
30 – 44	Существенно сниженная	C3b
15 – 29	Резко сниженная	C4
< 15	Терминальная почечная недостаточность	C5

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, мл/мин

В работе с целью уточнения механизмов формирования и течения СД2 в когорте психически больных были проведены общеклиническое исследование крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина, цветовой показатель и показатель гематокрита, анализатор Sysmex-2000. Оценены значения глюкозы, креатинина, мочевины, показателей липидограммы (ЛПВП, Хс, ТГ, ЛПОНП, дополнительно производилось вычисление КА и расчет значений холестерина, не связанного с ЛПВП (Хс-не-ЛВП)), анализатор Cobas c-311, Roche, Швейцария. HbA1c (анализатор Cobas b 101, Roche, Швейцария), С-пептида (СП), инсулина

(тест-система Elecsys Insuline, Elecsys C-peptide методом иммуноэлектрохемилюминисцентного анализа, анализатор Cobas E-411, Roche, Швейцария), в плазме крови с последующим расчетом ИР (по индексу НОМА-IR и CARO), скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта (СКФ-КГ), проведено общее исследование мочи (удельный вес, рН, клеточный осадок, микропротеинурия – анализатор URISYS 400), а также исследование мочи на наличие микроальбуминурии (МАУ) – анализатор Микролаб 600.

Традиционные методы лабораторной диагностики также включали определение активности АсАТ, АлАТ, ГГТ, амилазы, липазы крови, уровня билирубина.

Рутинные инструментальные методики состояли из электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, ультразвукового исследования органов брюшной полости для исключения хронического панкреатита, новообразований, конкрементов, кист поджелудочной железы.

СКФ-КГ, индексы ИР, КА рассчитывались по формулам:

$СКФ = 88 \times (140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса тела, кг} / 72 \times \text{креатинин, мкмоль/л}$
(для женщин результат умножается на 0.85)

$НОМА-IR = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$.

$CARO = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / \text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)}$.

$КА = (\text{общий холестерин} - \text{холестерин ЛПВП}) / \text{холестерин ЛПВП}$

$Хс-не-ЛВП = \text{общий холестерин} - \text{холестерин ЛПВП}$

Забор крови осуществлялся в асептических условиях процедурных кабинетов отделений. Для забора и транспортировки крови в лабораторию были использованы: вакуумная пробирка «UNIVAC» 13100.6.0.АК производства ООО «Эйлитон» по заказу ЗАО «А/О Юнимед», вакуумная пробирка ЭДТА К3 RusTech, иглы-бочки для забора крови «Blood collection sets with Multiple Sample Luer Adapter» производства Guangzhou Improve Medical Instrument's Co., Ltd. Сбор мочи, как и ее транспортировка осуществлялась в контейнерах для сбора биологического материала BENOVOY UPC100P. Все образцы биологического материала забирались натощак.

Помимо лабораторных исследований были определены антропометрические данные больных в исследуемой и контрольной группах (пол, возраст, вес, ОТ, рост, рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела, кг} / \text{рост}^2, \text{ м}$$

Измерение веса, роста, АД проводилось утром натощак, без обуви и верхней одежды. Измерение веса производилось на откалиброванных медицинских весах. Обследуемым предлагалось раздеться до нательного белья, а также разуться. Измерение роста выполнялось на подготовленном к работе ростомере. Пациент должен был встать на площадку ростомера так, чтобы затылок, межлопаточная область, ягодицы и пятки касались вертикальной стойки. Голову обследуемого устанавливали так, чтобы мочка уха и кончик носа были на одной горизонтальной линии. Планку ростомера опускали на голову пациента, не придавливая. Измерение ОТ производилось стоя без обуви, на выдохе, при упоре на обе стопы и с руками, свободно висящими вдоль туловища. Измерительная лента была изготовлена из материала, не поддающегося легкому растяжению. Лента располагалась перпендикулярно длинной оси тела и параллельно полу. Точкой измерения

была середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер.

При измерении АД соблюдались следующие условия:

1. Положение больного - сидя в удобной позе; рука на столе и находится на уровне сердца; манжета накладывается на плечо, нижний край ее на 2 см выше локтевого сгиба.

2. Исключается употребление кофе и крепкого чая в течение 1 ч перед исследованием; исключается курение в течение 30 мин до измерения АД; отменяется, прием симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли

3. АД измеряется в покое после 5-минутного отдыха; в случае если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха следует продлить до 15-30 мин.

4. Размер манжеты соответствовал размеру руки: резиновая раздуваемая часть манжеты охватывала не менее 80% окружности плеча.

5. Стрелка тонометра перед началом измерения находилась на нулевой отметке.

6. Для оценки уровня АД на каждой руке выполнялись два измерения с интервалом в 1 мин; при разнице АД > 5 мм рт. ст. производилось дополнительное измерение; за конечное (регистрируемое) значение принималось минимальное из трех измерений.

Техника измерения

Быстро накачивался воздух в манжету до уровня давления, на 20 мм рт. ст. превышающего систолическое АД (по исчезновению пульса). АД измеряли с точностью до 2 мм рт. ст. Снижали давление в манжете со скоростью 2 мм рт. ст. в 1 секунду.

Уровень давления, при котором появляется 1-й тон, соответствовал систолическому АД (1 фаза тонов Короткова). Уровень давления, при котором происходил исчезновение тонов (5 фаза тонов Короткова) соответствовал диастолическому АД.

Для классификации ожирения по степени его выраженности использовали ИМТ (таблица 11).

Таблица 11

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

Типы массы тела	ИМТ (кг/м ²)	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий
Нормальная масса тела	18,5-24,9	Обычный
Избыточная масса тела	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	40	Чрезвычайно высокий

Диагностические критерии МС (Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом, 2013 год):

Основной признак:

– Центральный (абдоминальный) тип ожирения — ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

- АГ (АД \geq 140/90 мм рт.ст.),
- повышение уровня ТГ (\geq 1,7 ммоль/л),
- снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин),
- повышение уровня ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л,
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак \geq 6,1 ммоль/л),
- НТГ (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах \geq 7,8 и \leq 11,1 ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и 2-х из дополнительных критериев являлось основанием для постановки диагноза МС.

Также проведен ретроспективный анализ медицинского архива ОГКУЗ «Белгородская областная клиническая психоневрологическая больница» за 2004-2020г: выборка сквозная, изучались медицинские карты амбулаторных больных, медицинские карты стационарных больных, в том числе умерших за данный период времени. Также анализирована медицинская документация 2931 пациента, госпитализированного в терапевтическое отделение ОГБУЗ «Белгородская центральная районная больница» за 2015-2017 г.

2.2.2.Методы статистического анализа

Полученные материалы были обработаны с помощью вариационно-статистических методов с использованием статистических программ STATISTICA 10.0 («StatSoft, Inc.», США) и пакета инструментов R (версия 4.4.2). Размер выборки рассчитан исходя из правила большого эффекта (коэффициент d-Козна=0,8). Соответствие нормальному распределению оценивали по тесту Колмогорова-Смирнова. Различия между двумя группами для непрерывных переменных с неправильным распределением, выраженных медианой, 25 и 75 квартилем, рассчитаны по U-критерию Манна-Уитни; в других случаях, когда с помощью критерия Крускала – Уоллиса обнаруживались различия нескольких выборок, их сравнивали по критерию Данна. Различие показателей считали статистически значимым при $p < 0,05$ (при 5% уровне значимости).

При сравнении качественных признаков применяли критерий χ^2 для произвольной таблицы сопряженности (в таблице 2x2 с поправкой Йейтса), а размер эффекта через значения критерия ϕ ; если применение критерия χ^2 не выполнялось, использовали точный критерий Фишера. Для выявления и оценки связей между показателями применяли непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена. Знак коэффициента корреляции показывал направление связи (прямая или обратная), а абсолютная величина – тесноту связи от -1 до $+1$ (при уменьшении связи

коэффициент корреляции стремится к нулю). Рассчитывалась статистическая значимость корреляции.

**Глава 3. Распространенность
основных форм нарушений углеводного обмена,
особенности метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа
при шизофрении**

**3.1. Встречаемость и структура нарушений углеводного обмена,
особенности дислипидемии, инсулинемии, С-пептидемии и
инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа у больных
шизофренией.**

МС является одним из наиболее значимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД. В его основе лежат связанные между собой нарушения углеводного и липидного обмена, абдоминальный тип ожирения и АГ. Современные популяционные исследования указывают на более высокую распространенность МС при шизофрении в сравнении с общей популяцией. Среди факторов такой популяционной специфики указываются две основные группы.

Во-первых, эндогенные предпосылки - психопатологические проявления самого психического заболевания. У больных шизофренией часто наблюдается склонность к малоподвижному образу жизни с отсутствием физических нагрузок, выраженность которого коррелирует с тяжестью формирующегося при шизофрении личностного дефекта, нерациональная диета с преобладанием в пище углеводов и недостатком растительной клетчатки, белков [2, 25, 152]. Еще одним условием развития МС при психозе является частое присутствие у больных курения и хронического алкоголизма, способных формировать дислипидемию и НУО [43, 195]. При шизофрении на фоне тревожно-депрессивной симптоматики активизируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, подобно тому, как это происходит у людей, не страдающих психическим расстройством [25], что приводит к развитию МС и сердечно-сосудистым заболеваниям.

Во-вторых, экзогенный фактор – практика ПФТ, особенно, с использованием группы АН [2, 5, 45, 79, 114, 119, 126, 160, 251]. Их прием способствует росту массы тела, гипергликемии, дислипидемии. Allison B. D. et al. (1999) проводили мета-анализ по оценке влияния НПП и АН на массу тела [45]. 10-недельный прием большинства препаратов сопровождался повышением массы тела, причем в большей степени, за счет пациентов, использовавших АН. Сами АН различаются между собой по способности индуцировать рост массы тела [244]. Кроме этого, для некоторых НПП в ряде исследований показаны метаболические эффекты. В исследовании Барденштейна Л. М. и др. (2010) было зафиксировано увеличение массы тела у 44%, превышение нормального уровня ОХс у 32%, повышение ТГ у 12% пациентов, получавших галоперидол [5].

Существующие на сегодняшний день сведения в отношении СД2 при шизофрении получены, главным образом, из тех работ, что выполнены за последние 20-30 лет. Причем, если тема СД2 еще находит свое отражение в ряде популяционных исследований и тех работах, которые посвящены проблеме ПФТ психоза (к примеру, АН), то остальные варианты гипергликемии остаются недостаточно рассмотренными.

Между тем за последние десятилетия СД2 изменился (о чем сообщают ведущие эксперты в области эндокринологии, отображая эти данные в международных стандартах по профилактике, диагностике и лечению СД): для большинства развитых стран он приобрел характер эпидемии, в частности, в нашей стране общее количество этих пациентов больных ежегодно увеличивается на 4-5%, прослеживается тенденция к его «омолаживанию». Также увеличился список этиологических причин, определяющих формирование и развитие заболеваний, изменились представления об их патогенетических механизмах. В такой ситуации вполне обосновано дополнительное обращение к проблеме СД2-шизофрения, тем более что диагностические возможности современной медицины во многом выше, чем были ранее.

НУО при шизофрении, в некоторой мере, специфичны. Во-первых, клинической картине психоза свойственна цикличность течения с наличием обострений. Эти обострения, в свою очередь, сопровождаются симпатикотонией и ростом уровня катехоламинов в крови, мобилизацией гликогена печени, гипергликемией, изменением чувствительности тканей к инсулину. Формирование ИР на этом фоне уже, само по себе, определяет сложности в постановке диагноза: возможна как гипердиагностика СД2, так и его недооценка. Во-вторых, давно известно, что группа АН является одним из основных триггеров формирования ИР даже при отсутствии исходных условий для формирования НУО. Это сочетание клинических особенностей и фармакологической коррекции психоза делает еще более сложной диагностику СД. С учетом особенностей рассматриваемой комбинации «шизофрения-СД2» исследование специфики последнего было проведено в несколько этапов.

Психиатрическая группа включала 672 человека, из которых 314 (46,7%) мужчины, 358 (53,3%) женщин. У 43 (6,4%) пациента - 16 мужчин и 27 женщин диагноз СД2 значился исходно, еще у 9 (5 женщины и 4 мужчины) установлен в ходе нашей курации. Кроме того, имело место у 25(3.7%) испытуемых (21 женщина и 5 мужчин) состояние НТГ, еще у 19 (2.8%) лиц (16 женщин и 3 мужчин) – НГН. Таким образом, НУО присутствовали у 96 человек (13.1%), страдающих шизофренией.

В итоге, общее число лиц с установленным СД2 составило 52 человека: 20 мужчин, 32 женщины, все пациенты страдали параноидной формой шизофрении. По соотношению сроков дебюта двух заболеваний больные распределились следующим образом – таблица 12.

Таблица 12

Классификация вариантов дебюта СД2 при шизофрении

Характер дебюта	n(муж/жен)
«опережающий»	3(3/0)
«отсроченный»	49(17/32)
«неопределенный»	-

В контрольную группу были включены 1202 человека: 663 женщины (55.2%), 539 мужчин (44.8%). Итого, СД2 здесь присутствовал у 77 (6,4%) человек (34 мужчин, 43 женщин), 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 10 (0.8%) примеров приходилось на случаи НТГ (5 мужчин и 5 женщин), и 11 (0.9%) на НГН (3 мужчин и 8 женщин). Общее число НУО составило 98 (8.1%): из них 77 с СД2, 10 с НТГ и 11 с НГН.

Установлено, что распространенность СД2 и промежуточных состояний гипергликемии при шизофрении была больше, чем в популяции психически здоровых лиц (8.1%), и составляла 14.2% ($p < 0.001$). Специфическим признаком психиатрической группы, в отличие от контрольной популяции, здесь являлась преимущественная встречаемость НТГ ($\chi^2 = 20.997$; $p < 0,001$) и НГН ($\chi^2 = 10.191$; $p = 0,002$) у женщин. Наоборот, у мужчин подобная межгрупповая разница отсутствовала (таблица 13).

Таблица 13

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

Далее с целью анализа специфики МС и СД2 при шизофрении сформированы 2 группы: основная - 52 пациентов с СД2 психиатрического стационара (20 мужчин, 32 женщины) и контрольная - психически здоровые пациенты с СД2 (77 человек): 34 мужчины, 43 женщины. Сравнительная характеристика антропометрических и клинических данных исследуемой и контрольной групп представлена в таблице 14, 15.

Таблица 14.

Антропометрические характеристики психиатрической и соматической когорты больных СД2

	Исследуемая группа	Контрольная группа	p
	Вся группа, n=52/ Мужчины, n=20/ Женщины, n=32	Вся группа, n=77/ Мужчины, n=34/ Женщины, n=43	
Возраст, лет	54 [49-61]	54 [43-62]	>0.05
	54 [46-60]	46 [42-53]	>0.05
	57 [49-64]	59 [54-64]	>0.05
ОТ, см	108 [96-115]	103 [95-117]	>0.05
	97.5 [90-113]	109 [96-121]	>0.05
	109 [102-115]	102.5 [93-115]	>0.05
Вес, кг	87 [70-103]	97 [80-106]	>0.05
	88.5 [69-110]	98 [92-107]	>0.05
	82 [70-103]	94.5 [76-105]	>0.05
рост, см	165 [157-175]	169 [161-178]	>0.05
	175.5 [173-182]	178 [176-181]	>0.05
	160 [156-165]	163 [159-165]	>0.05
ИМТ, кг/м ²	31.8 [26-34.9]	32.7 [30.2-39]	>0.05
	27.7 [23.4-33.8]	31 [30.2-32.7]	>0.05
	32 [29.1-40.6]	35.1 [31.2-39.4]	>0.05

Me; [lq-uq] — медиана, межквартильные значения; достоверность p по критерию Т Манна–Уитни

Таблица 15.

Клиническая характеристика пациентов с СД2

	Основная группа, n=52	Контрольная группа, n=77	p
субъективные признаки			
периодическая жажда и сухость во рту	44	45	>0.05
учащенное мочеиспускание	32	32	>0.05
кожный зуд	8	7	>0.05
общая слабость	40	42	>0.05
периодические мышечные и суставные боли	34	54	>0.05
головные боли	36	49	>0.05
снижение зрения	14	19	>0.05
онемение кончиков пальцев рук или ног	16	17	>0.05
слабость в конечностях	20	23	>0.05
Структура микрососудистых осложнений			
ретинопатия	10	14	>0.05
лазеркоагуляция сетчатки	2	4	>0.05
катаракта	2	12	>0.05
диабетическая дистальная нейропатия	6	24	0.038
синдром диабетической стопы	2	4	>0.05
диабетическая нефропатия	8	18	>0.05
суточная МАУ А2	12	21	>0.05
СКФ-КГ С2	8	18	>0.05
Структура макрососудистых осложнений			
ИБС, стенокардия напряжения	6	18	>0.05
гипертоническая болезнь	7	20	>0.05
энцефалопатия сочетанного генеза	7	10	>0.05
Масса тела			
нормальная масса тела	8	2	0.015

избыточная	12	12	>0.05
ожирение 1-ой степени	18	13	>0.05
ожирение 2-ой степени	4	35	<0.001
ожирение 3-ой степени	8	15	>0.05
Тактика терапии гипертонической болезни и дислипидемии			
Гипотензивные препараты	10	35	0.030
Холестеринснижающие препараты	12	19	>0.05
Тактика терапии СД2			
метформин в монотерапии	20	34	>0.05
Метформин + гликлазид	11	15	>0.05
глибенкламид	9	7	>0.05
гликлазид	6	8	>0.05
дапаглифлозин	1	4	>0.05
эмпаглифлозин	5	9	>0.05

Достоверность p по критерию χ^2 .

Частота представления различного рода жалоб, связанных с соматическим заболеванием, хоть и была несколько выше в контрольной группе, тем не менее статистически значимых различий не достигала. Среди микро- и макрососудистых осложнений в контрольной группе чаще была диагностирована диабетическая дистальная нейропатия ($p=0.038$). Психиатрическая группа при этом характеризовалась большей частотой лиц с нормальной массой тела ($p=0.015$), в то время как в контрольной преобладали пациенты с ожирением 2-ой степени

Установлено, что на фоне практически совпадающих главных антропометрических характеристик, больных шизофренией, в отличие от психически здоровых с СД2, характеризует существенно меньшие уровни ЛПВП и более высокие значения КА (таблица 16). Так, концентрация ЛПВП на 18,2% ($p=0.039$) при психозе уступала контрольным значениям, а показатель КА на 46% ($p=0.027$) их превосходил. Причем подобная межгрупповая разница достигалась результатом показателя у женщин

($p < 0,001$, $p = 0,002$), тогда как для мужчин подобное правило отсутствовало ($p = 0,604$, $p = 0,675$).

Таблица 16.

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

Критерий	Больные шизофренией вся группа n муж / n жен – 20/32	Психически здоровые вся группа n муж / n жен - 34/43	p
ЛПВП, ммоль/л	1,1[1,0-1,24]	1,23[1,09-1,51]	0.039
	1,17[1-1,44]	1,25[1,09-1,27]	>0.05
	1,09[0,94-1,2]	1,54[1,27-1,59]	<0.001
ОХс, ммоль/л	5,35[4,55-6,24]	4,63[4,06-5,8]	>0.05
	4,9[4,55-6,31]	4,06[3,69-5,8]	>0.05
	5,41[4,19-6,24]	4,88[4,5-5,67]	>0.05
ТГ, ммоль/л	1,9[1,58-2,1]	1,58[1,22-2,56]	>0.05
	1,85[1,52-2,1]	2,07[1,3-2,56]	>0.05
	2,03[1,58-2,4]	1,56[1,1-2,41]	>0.05
КА, ед	3,8[3,-4,5]	2,75[1,85-3,72]	0.027
	3,36[2,13-4,71]	3,39[1,89-3,97]	>0.05
	3,96[3,39-4,55]	2,57[1,85-3,4]	0.009
ЛПОНП, ммоль/л	1,32[0,84-1,18]	0,73[0,59-1,2]	>0.05
	1,01[0,82-1,18]	1,04[0,59-1,2]	>0.05
	1,04[0,84-1,2]	0,71[0,59-1,1]	>0.05
Хс-не-ЛВП	4,15[3-5,06]	3,93[2,84-4,4]	>0.05
	4,01[2,9 -4,26]	3,84 [2,63-4,3]	>0.05
	4,15[3-5,06]	3,6 [2,73-4,42]	>0.05

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

Примечательно, что клинической картине шизофрении свойственна цикличность 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 контрольной группе использовали холестеринснижающие препараты всего 19 человек, что являлось статистически не значимым ($p > 0.05$).

Известно, что купирующие обострения шизофрении нейролептики способствуют уменьшению тонуса симпатической нервной системы, снижению уровня катехоламинов в крови и, как следствие, обладают плеiotропным 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 нашем случае в основной группе гипотензивные препараты принимало только 10 человек, в то время как в контрольной их было 35 ($\chi^2 = 8.28$; $p = 0.004$). При этом, уровни систолического артериального давления в обеих когортах были сопоставимы ($p > 0,05$).

Также группу пациентов с шизофренией, 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. (таблица 17).

Таблица 17.

Характеристика показателей гликемии, инсулинемии, С-пептидемии, HbA1c психиатрической и соматической групп

	Исследуемая группа	Контрольная группа	
--	--------------------	--------------------	--

	Вся группа, n=52 Мужчины, n=20/ Женщины, n=32/	Вся группа, n=77 Мужчины, n=34/ Женщины, n=43/	p
Гликемия, ммоль/л	6.3[5.5-7.7] 5.9[5.2-7.7] 6.3[5.9-7.8]	7.4 [6.1-9.7] 8[6.6-10] 7[6.1-8.9]	>0.05 >0.05 >0.05
C-пептид, нг/мл	2.97 [2.03-3.44] 2.96[1.69-3.09] 2.07[2.03-2.71]	3.14 [2.74-4.1] 3.47 [3.1-6.31] 3[2.55-3.24]	0.041 0.038 >0.05
Инсулин, мкЕд/мл	8.1[4-13.8] 9.9[3.32-16.2] 7.1 [4-13.8]	12.3[9-17.4] 17.1[12.3-23.1] 9.95 [7.8-14.8]	0.046 0.037 0.032
Гликированный гемоглобин, %	6.3[5.9-7.6] 6.7[5.9-7.9] 6.2[5.8-7.5]	7.6[6.3-9.7] 6.7 [6.3-8.1] 7.05[6.3-11.4]	0.022 >0.05 0.019

Me; [lq-uq] — медиана, межквартильные значения; достоверность p по критерию Т Манна–Уитни

Дополнительно, величины НОМА-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 — таблица 18.

Таблица 18.

Характеристика показателей ИР психиатрической и соматической групп

	Исследуемая группа	Контрольная группа	p
	Вся группа, n=52/ Мужчины, n=20/ Женщины, n=32	Вся группа, n=77/ Мужчины, n=34/ Женщины, n=43	
НОМА-IR (<3,4)	2.54[1.3-4.08]	5.51[2.55-6.81]	0.043
	1.68 [0.65-4.75]	5.44[3.54-9.58]	0.035
	2.54[1.45-3.37]	3.22[2.22-4.79]	>0.05
CARO (>0,3)	1.04 [0.63-1.43]	0.64[0.45-0.87]	0.029
	0.69[0.48-1.86]	0.53[0.28-0.67]	>0.05
	1.07[0.63-1.43]	0.77 [0.52-1.02]	>0.05

Me; [lq-uq] — медиана, межквартильные значения; достоверность p по критерию Т Манна–Уитни

В то же время, фактор гипoinsулинемии, как потенциальное условие НУО у психически больных, в итоге ассоциировался с сопоставимыми с контролем значениями гликемии ($p=0.402$). Кроме того, второй важной характеристикой шизофрении с коморбидным СД2 в нашем случае был показатель А1сНб, в среднем на 11.6% находящийся ниже его уровня у больных без психической патологии ($p=0.022$) - таблица 17. Причем подобная межгрупповая разница достигалась результатом показателя у женщин, тогда как для мужчин подобное правило отсутствовало ($p=0.452$).

Следует особо подчеркнуть, что для исключения возможности неверной трактовки факта гипoinsулинемии при СД2 на основании клинических рекомендаций (РАЭ 2019 г., Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 10-й выпуск (дополненный). – М.; 2021г., ВОЗ 1999-2013) внимательно отслеживались и не допускались включения в опытную и контрольную группы случаи с латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA) и сахарным диабетом взрослого типа у молодых (MODY), а также названные в критериях исключения ситуации патологии экзокринной части поджелудочной железы.

3.2.Метаболический синдром в сочетании с сахарным диабетом 2 типа у больных шизофренией: особенности показателей липидного и углеводного обменов.

Далее проведен анализ показателей липидного и углеводного обмена, значений АГ у пациентов с СД2, имеющих абдоминальный тип ожирения (основной критерий МС). Сформированы 2 группы: исследуемая - 44 пациента психиатрического стационара (12 мужчин, 32 женщины) и контрольная - психически здоровые пациенты с СД2 (75 человек): 33 мужчины, 42 женщины. Сравнительная характеристика антропометрических данных исследуемой и контрольной групп представлена в таблице 19.

Таблица 19.

Антропометрические характеристики у больных шизофренией (n=44) и психически здоровых пациентов (n=75) с МС

Критерий	Больные шизофренией вся группа n муж / n жен – 12/32	Психически здоровые вся группа n муж / n жен - 33/42	p
Возраст, лет	54[49-61]	54[43-62]	>0.05
	53[46-55]	45[41-59]	>0.05
	57[49-64]	59[54-64]	>0.05
ОТ, см	109[102-115]	104[96-117]	>0.05
	111,5[99-123]	110[99-123]	>0.05
	109[102-115]	102,5[93-115]	>0.05
Вес, кг	94[77-105]	98[85-106]	>0.05
	105,5[90-112]	100[95-118]	>0.05
	82[70-103]	94,5[76-105]	>0.05
Рост, см	162[157-173]	167[161-178]	>0.05
	175,5[170-178]	178[175-182]	>0.05
	160[156-165]	163[159-165]	>0.05
ИМТ, кг/м ²	32[29,4-38,1]	33[30,5-39]	>0.05
	32,8[29,4-38,1]	31[30,4-37,1]	>0.05
	32[29,1-40,6]	35,1[31,2-39,4]	>0.05

Me [lq-uq], медиана и межквартильные значения, достоверность p по критерию Т Манна–Уитни;

Возраст, ОТ, рост, вес и ИМТ в обеих группах не различались. Показано, что как в группах пациентов с СД2 в целом, так и в подгруппе больных с МС сохраняется правило гипоинсулинемии (p=0.038) при психозе, а величины НОМА-IR (p=0.017) и CARO (p=0.031) также указывают на меньшую ИР при шизофрении — таблица 20. У больных шизофренией с МС, сохранялись более высокие значения КА (p= 0,047).

Таблица 20.

Характеристика показателей липидного и углеводного обменов психиатрической и соматической групп с МС

Критерий	Больные шизофренией вся группа	Психически здоровые вся группа	p
----------	--------------------------------------	--------------------------------------	---

	n муж / n жен – 12/32	n муж / n жен - 33/42	
ОХс, ммоль/л	5,41[4,55-6,31]	4,65[4,11-5,8]	>0.05
	5,56[4,55-7,16]	4,11[3,69-7,1]	>0.05
	5,41[4,19-6,24]	4,88[4,5-5,67]	>0.05
ТГ, ммоль/л	1,97[1,57-2,29]	1,81[1,3-2,56]	>0.05
	1,66[1,5-2,1]	2,29[1,38-3,12]	>0.05
	2,03[1,58-2,4]	1,56[1,17-2,41]	>0.05
КА, ед	4,1[3,5-4,7]	2,9[1,9-3,7]	0.047
	4,62[3,55-5,18]	3,31[1,89-4]	>0.05
	3,99[3,39-4,55]	2,67[1,85-3,4]	0.011
Хс-не-ЛВП	4,05[2,93-5,0]	3,93[2,84-4,4]	>0.05
	4,01[2,9 -4,36]	3,84 [2,63-4,3]	>0.05
	4,25[3-5,26]	3,9 [2,73-4,42]	>0.05
ЛПВП, ммоль/л	1,09[0,97-1,2]	1,29[1,1-1,51]	>0.05
	1,07[0,97-1,3]	1,15[1,09-1,37]	>0.05
	1,08[0,94-1,2]	1,7[1,28-1,69]	<0.001
САД, мм рт ст	140[130-150]	140[130-155]	>0.05
	145[130-145]	150[130-155]	>0.05
	135[130-155]	140[130-155]	>0.05
HbA1c, %	6,3[5,8-7,6]	7[6,3-9,1]	>0.05
	7,3[5,9-9,2]	6,8[6,3-8,1]	>0.05
	6,3[5,8-7,5]	7,65[6,3-11,4]	0.009
С-пептид, нг/мл	2,8[2,26-3,46]	3,1[2,74-3,6]	>0.05
	2,95[2,79-3,46]	3,4[2,74-5,49]	>0.05
	2,77[2,03-3,71]	3[2,55-3,24]	>0.05
Инсулин, мкед/мл	11,6[6-14]	14,3[9-17,4]	0.038
	14,4[11,2-19,3]	19,1[12,3-24,5]	>0.05
	7,5[4-13,8]	9,85[7,8-14,8]	0.023
НОМА-IR (<3.4)	2,7[1,68-4,29]	3,86[2,55-7,04]	0.017

	4,29[2,57-7,89]	6,4[3,65-15,61]	>0.05
	2,56[1,15-3,88]	3,22[2,22-4,79]	>0.05
CARO (>0,33)	0,69[0,41-1,19]	0,55[0,41-0,86]	0.031
	0,44[0,37-0,69]	0,41[0,23-0,66]	>0.05
	1,04[0,49-1,43]	0,77[0,52-1,02]	>0.05

Me [lq-uq], медиана и межквартильные значения, достоверность p по критерию Т Манна–Уитни; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; ОХс – общий холестерин; КА – коэффициент атерогенности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; САГ – систолическое артериальное давление

В нашем исследовании все пациентки основной группы имели абдоминальный тип ожирения, в то время как у части мужчин он отсутствовал. С целью анализа специфики липидного и углеводного обмена при шизофрении у мужчин с абдоминальным типом ожирения и без такового были сформированы 2 группы: у 8 мужчин с шизофренией отсутствовало абдоминальное ожирение, а у оставшихся 12 пациентов ОТ соответствовала основному критерию МС. Была продемонстрирована значительная неоднородность указанных когорт: психически больных мужчин с МС характеризует существенно бóльшая величина инсулинемии ($p=0,019$), уровня СП ($p=0,023$), значение НОМА-IR ($p=0,014$) и CARO ($p=0,036$) указывает на бóльшую ИР, а КА значительно превосходит аналогичный показатель у мужчин без МС ($p=0,042$) – таблица 21.

Таблица 21.

Характеристика показателей углеводного и липидного обмена у мужчин психиатрической группы с отсутствием МС ($n=8$) и с его наличием ($n=12$).

Критерий	Мужчины без МС	Мужчины с МС	p
ЛПВП, ммоль/л	1,5[1,15-1,95]	1,07[0,97-1,3]	>0.05
ОХс, ммоль/л	4,9[4,12-5]	5,56[4,55-7,16]	>0.05
ТГ, ммоль/л	1,9[1,82-2]	1,66[1,5-2,1]	>0.05
КА, ед	1,9[1,52-2,65]	4,62[3,55-5,18]	0.042

ЛПОНП, ммоль/л	0,95[0,84-1,1]	1,02[0,82-1,2]	>0.05
АГ, мм рт ст	122,5[115-125]	145[130-145]	>0.05
НbA1c, %	6,65[6-8,1]	7,3[5,9-9,2]	>0.05
С-пептид, нг/мл	1,76[1,53-2,21]	2,99[2,79-3,46]	0.023
Инсулин, мкед/мл	3,01[2,4-5,26]	14,4[11,2-	0.019
НОМА-IR (<3.4)	0,72[0,55-1,13]	4,19[2,57-7,89]	0.014
CARO (>0,33)	0,44[0,37-0,69]	1,71[1,13-2,23]	0.036

Me [lq-uq], медиана и межквартильные значения, достоверность р по критерию Т Манна–Уитни; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; ОХс – общий холестерин; КА – коэффициент атерогенности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; АГ – артериальная гипертензия

Таким образом, важным свойством психиатрической выборки являлись существенно меньшие уровни ЛПВП и более высокие значения КА. Концентрация ЛПВП на 18,2% ($p=0.039$) при психозе уступала контрольным значениям, а показатель КА на 46% ($p=0.027$) их превосходил. Причем такая межгрупповая разница достигалась результатом показателя у женщин ($p<0,001$, $p=0,009$), тогда как для мужчин подобное правило отсутствовало ($p=0.604$, $p=0.675$). Параллельно с этим, продемонстрирована неоднородность показателей липидного и углеводного обмена в группе психически больных мужчин: пациентов с МС характеризовала существенно бóльшая величина КА ($p=0,042$), инсулинемии ($p=0,019$), уровня СП ($p=0,023$), значений НОМА-IR ($p=0.014$) и CARO ($p=0.036$).

Одновременно, наряду с более частым присутствием НУО (всех случаев СД2, НГН, НТГ) у пациентов с шизофренией, еще одним важным свойством психиатрической выборки являлось существенное снижение при СД2 инсулинемии ($p=0,046$) и С-пептидемии ($p=0,041$), зависимые, по-видимому, от уменьшения секреции гормона; в свою очередь, среднегрупповые значения выраженности ИР, по критериям НОМА-IR и CARO, здесь значительно уступали показателям у психически здоровых лиц с СД2, при

том, что у последних (преимущественно у женщин) фиксировался достоверный рост показателя гликированного гемоглобина.

Глава 4. Анализ возможных модуляторов специфичности метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, взаимосвязь показателей липидного и углеводного обменов при шизофрении

4.1. Проверка роли практики ПФТ в формировании особенностей МС и СД2 при шизофрении

Известно, что появившиеся в последние десятилетия АН внесли существенный вклад в изменение метаболического профиля как у лиц с отсутствием МС и НУО, так и с их наличием. К примеру, антагонизм АН к 5-НТ2С (особенно при длительном применении АН) обуславливает ряд побочных эффектов, связанных с увеличением массы тела, формированием дислипидемии, ИР и гиперинсулинемии с повышением риска развития СД2. Дополнительно, АН модифицируют антигистаминергическую активность за счёт воздействия на Н1-, D2-дофаминовые и α -адренергические рецепторы, являющиеся медиаторами стимуляции аппетита.

Далее в нашей работе была проведена оценка влияния 45-дневного приема АН на уровни ОХс, ЛПОНП, ЛПВП, ТГ, КА, инсулинемии, СП и ИР. Выбор такой продолжительности лечения обусловлен не только фактом хорошо известных метаболических эффектов АН при длительном их применении, но еще и тем обстоятельством, что продолжительный режим ПФТ с финансовой стороны более затратен, и для большинства наших больных был недоступен. К примеру, средняя стоимость НПП в 1.5-2 раза ниже, чем известных АН.

В этой связи с целью конкретизации влияния фактора ПФТ на особенности МС и СД2 при шизофрении были сформированы две группы больных: в одной, бóльшей, пациенты не использовали АН, в другой последние применялись самостоятельно, либо совместно с нейролептиками первого поколения (таблица 22).

Характеристика лекарственной коррекции шизофрении у больных с нарушением углеводного обмена

Критерии	Больные шизофренией, n =52
Средняя продолжительность предшествующей психофармакотерапии, сут;	45 [29-97]
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, 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 в сыворотке крови ЛПВП, ОХс, ТГ, КА, ЛПОНП (рисунок 1): по данным характеристикам здесь имелось практически полное совпадение с результатами больных шизофренией, получавших только НПП ($p > 0,05$). Увеличение содержания ТГ в последней группе находилось на уровне тенденций.

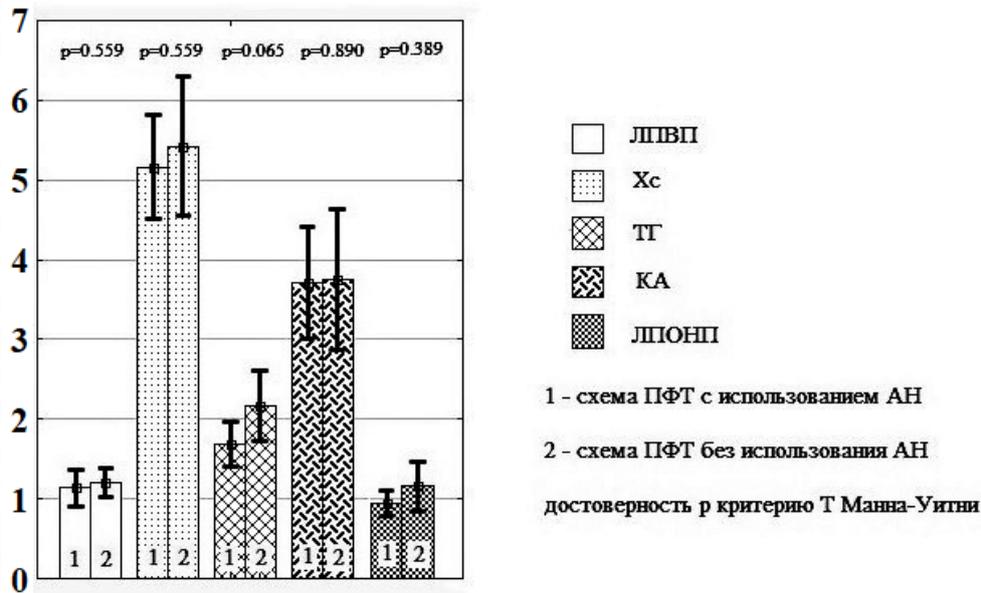


Рис. 1. Характеристика показателей липидного обмена при наличии и отсутствии в схеме ПФТ АН.

Что касается углеводного обмена, то как и в отношении липидного, сколько-нибудь заметных сдвигов концентрации в сыворотке крови инсулина и СП, а также изменений показателей ИР выявлено не было (рисунок 2): по данным характеристикам здесь имелось практически полное совпадение с результатами больных шизофренией, получавших только НПП ($p > 0.05$). Так, межгрупповая разница инсулинемии и С-пептидемии составляла всего 14% и 9% соответственно.

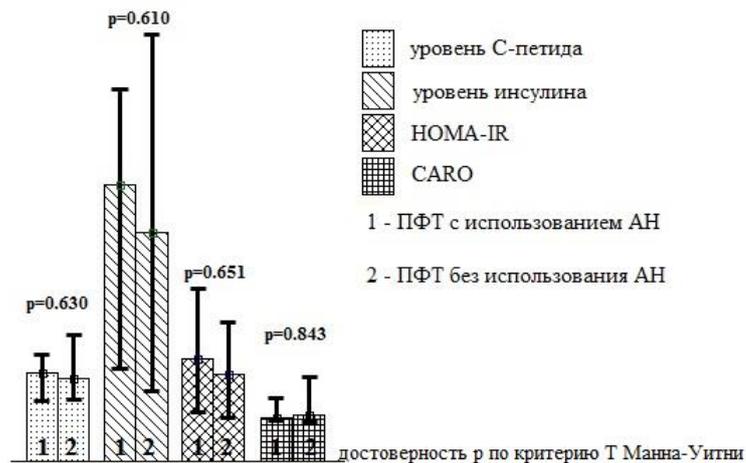


Рис. 2. Значения инсулинемии, С-пептидемии и ИР при наличии и отсутствии в схеме ПФТ АН.

Таким образом, фактор короткосрочной ПФТ АН нельзя категорически отнести к условиям дислипидемии, гипоинсулинемии/С-пептидемии и изменения ИР у больных СД2, страдающих шизофренией.

Такой результат вполне согласуется с выводами Сао Н. et al., 2020. В их исследовании был обнаружен рост значений ИР и появление дислипидемии только в первые 2 недели от начала ПФТ. Ее пролонгация до 4-х недель и более сопровождалась нормализацией большинства показателей. В нашем случае средняя продолжительность приема АН составила 45 дней.

4.2. Проверка влияния хронической алкогольной интоксикации в формировании особенностей МС и СД2 при шизофрении

Еще одним возможным условием дислипидемии и НУО при психозе является частое присутствие у больных шизофренией хронического алкоголизма, способного формировать панкреатогенный диабет и изменение продукции инсулина.

Среди 52 человек достоверно злоупотребляли алкоголем 5 мужчин и 1 женщина. Длительность данной поведенческой девиации составляла в среднем 8 лет. У пациентов отсутствовали клинические симптомы, характерные для хронического панкреатита (левой синдром, синдром мальабсорбции и др.). Кроме того, нами был проведен дополнительный комплекс лабораторно-инструментальных исследований, призванных конкретизировать поражение поджелудочной железы: ультразвуковое исследование органов брюшной полости не выявило изменений размеров, эхогенности, очаговых образований в поджелудочной железе, уровень амилазы (195[180-211]Ед/л), липазы (233.7[221-246]Ед/л) крови был в пределах нормы.

Объективными признаками хронической алкогольной интоксикации являлись: гепатомегалия и ультразвуковые признаки стеатогепатоза (в виде диффузной неоднородности печеночной паренхимы с обеднения сосудистого рисунка, феномен «яркой печени», переднезадний размер печени 144 мм и

147 мм) у 4 пациентов, телеангиэктазии у 1 пациента, 2-кратное повышение уровня ферментемии у 1 пациента: γ -глутамилтрансферазы (45[39-57]Ед/л), АсАТ (48[38-58]Ед/л), АлАТ (75[69.1-81]Ед/л).

Проведен сравнительный анализ значений основных показателей липидного обмена среди психически больных, с учетом фактора регулярного приема алкоголя. При исследовании ЛПВП, ОХс, ТГ, КА, ЛПОНП не было отмечено существенной разницы между пациентами с алкоголизмом и остальными больными шизофренией. К примеру, у первых концентрация ЛПВП соответствовала 1,65 [1,2-2,1] ммоль/л, Хс 5 [4,2-5,97] ммоль/л, ТГ 1,82 [1,74-1,9] ммоль/л, ЛПОНП 0,92 [0,81-1,02] и значение КА 2,27 [1,3810-3,17] ед. У всех остальных пациентов данные показатели были следующими: ЛПВП 1,1 [0,97-1,24], Хс 5,39 [4,3-6,31], ТГ 1,97 [1,57-2,29], ЛПОНП 1,04 [0,84-1,2], КА 3,96 [3,35-4,71]. В этой связи, фактор хронической интоксикации этанолом нельзя категорически отнести к модифицирующему липидный обмен.

При исследовании инсулинемии и ИР не было отмечено существенной разницы между пациентами с алкоголизмом и остальными больными шизофренией. К примеру, концентрация инсулина у первых соответствовала 2.8 и 7.2 мкед/мл, тогда как у всех остальных медиана показателя составляла 7.5 мкед/мл с межквартирной разницей от 4 до 11 мкед/мл ($p=0.233$). Индекс НОМА-IR и CARO у больных с алкоголизмом соответствовал 0.65-1.47 и 0.64-1.86, а значения медианы, 25% и 75% квартилей равнялись 2.56 [1.45-3.88], $p=0.157$ и 1.04 [0.63-1.43], $p=0.156$.

В этой связи, фактор хронической интоксикации этанолом (как причины патологии экзокринного отдела поджелудочной железы) нельзя категорически отнести к условиям дислипидемии, гипоинсулинемии/С-пептидемии и изменения ИР у больных СД2, страдающих шизофренией.

4.3. Пероральные сахароснижающие препараты – фактор модификации инсулинемии и инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа у больных шизофренией

Пероральные сахароснижающие препараты способны влиять на уровень инсулинемии и ИР. В частности, основной эффект бигуанидов (метформина) заключается в уменьшении продукции глюкозы печенью и показателей ИР мышечной и жировой ткани, что сопровождается снижением гликемии и концентрации инсулина в плазме; при этом у препаратов сульфонилмочевины гипогликемический эффект основан на стимуляции β -клеток поджелудочной железы с увеличением секреции последнего; иНГЛТ-2 (глифлозины) путем селективной обратимой блокады снижают реабсорбцию глюкозы в почечных канальцах, что приводит к развитию лекарственно-индуцированной глюкозурии.

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 монотерапии ($p=0.015$) и в комбинации с гликлазидом ($p=0.045$) – таблица 23.

Таблица 23

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	<u>9</u> 5[3.5-5]	<u>7</u> 6.75[5-8.5]	≥ 0.05 0.060
Гликлазид, n мг/сут	<u>6</u> 60	<u>8</u> 60	> 0.05 1.0
Метформин, n мг/сут	<u>20</u> 750[500-1000]	<u>34</u> 1000[1000-1500]	≥ 0.05 0.015
Метформин+гликлазид, n мг/сут	<u>11</u> 875[750-1000]/60	<u>15</u> 1500[1000-1500]/60	≥ 0.05 0.045

Дапаглифлозин, n мг/сут	$\frac{1}{10}$	$\frac{4}{10}$	$\frac{\geq 0.05}{1}$
Эмпаглифлозин, n мг/сут	$\frac{5}{10}$	$\frac{9}{10}$	$\frac{\geq 0.05}{1}$

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

Далее проведена оценка уровней инсулинемии, С-пептидемии и ИР при шизофрении в зависимости от тактики терапии СД2, с последующим сопоставлением результатов с группой психически здоровых лиц.

Установлено, что больных шизофренией, получающих метформин, в отличие от психически здоровых лиц с СД2, характеризует существенно меньшая величина уровня СП и инсулинемии; причем 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 НОМА-IR и CARO в ходе такой терапии при психозе также отличались от цифр 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 24).

Таблица 24

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 Эмп или Дап	6.11[3.06-10.05] 10.2[8.96-15.79]	13.4[11-17.1] 11.1[8.2-19.55]	0.029 >0.05
НОМА- 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; Me[lq-uq] — медиана, межквартильные значения; достоверность p по критерию Т Манна–Уитни

В ходе дополнительной дифференциальной оценки С-пептидемии/инсулинемии и ИР у лиц с СД2 психиатрической и соматической групп отдельно проанализированы только примеры с впервые выявленным СД2, где влияние фактора сахароснижающей терапии на данные показатели исключалось. Оказалось, что в этом случае концентрации инсулина, СП и ИР при шизофрении сопоставимы с контролем (таблица 25).

Таблица 25

Значения инсулинемии, С-пептидемии и ИР в группах больных с впервые диагностированным сахарным диабетом 2 типа (не получавших сахароснижающую терапию)

Показатель	Больные шизофренией, n=9	Психически здоровые, n=29	p
С-пептид, нг/мл	3.12[2.4-4.36]	3.47[2.9-5.41]	>0.05
Инсулин, мкед/мл	7.8[3.9-27.95]	14.7[5.2-22.7]	>0.05
НОМА-IR (<3,4)	2.64[1.3-14.2]	5.35[2.41-12.43]	>0.05
CARO (>0,3)	1.01[0.48-2.08]	0.67[0.35-1.28]	>0.05

Me[lq-uq] — медиана, межквартильные значения; достоверность p по критерию Т Манна–Уитни

Иначе говоря, при условии непродолжительного анамнеза СД2, либо его субклинического течения, определивших отсутствие использования

сахароснижающих препаратов, имело место сглаживание различий по указанным показателям у психически больных и психически здоровых, страдающих диабетом.

Таким образом, при СД2 прием бигуанидов (самостоятельно и в комбинации с препаратами СМ) даже в сравнительно меньших дозах способствует снижению значений С-пептидемии и инсулинемии у пациентов, страдающих шизофренией.

4.4. Анализ взаимосвязей показателей

МС и ассоциированная с ним патология являются серьезной проблемой здравоохранения большинства развитых стран мира. Исследования, направленные на поиск возможных патогенетических взаимосвязей липидного и углеводного обменов, активно проводятся в течение последних 20-30 лет. Тем не менее, разработка простых, дешевых и, одновременно, точных методов диагностики и прогнозирования течения этих нарушений остается одной из самых актуальных задач современной эндокринологии.

Проведена оценка зависимости между показателями липидного обмена с антропометрическими характеристиками (возраст пациентов, ОТ, рост, вес, ИМТ) в зависимости от тактики лечения психоза. Корреляционный анализ позволил выявить прямую, достоверную связь средней и высокой силы этих параметров (таблица 26).

Таблица 26

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между основными антропометрическими данными, показателями липидного обмена и фактором ПФТ

Вся группа/ПФТ АН/ПФТ ТН					
	Возраст, лет	ОТ, см	Вес, кг	Рост, см	ИМТ
ЛПВП, ммоль/л (1.55-3.5)	0,018	0,023	0,194	0,141	0,148
	0,233	-0,166	-0,166	-0,041	-0,133
	-0,171	-0,026	0,102	0,520	-0,123
ОХс, ммоль/л	0,063	0,193	-0,037	-0,110	0,040

(3,1-5,2)	0,158 -0,264	0,426 0,703	0,326 0,587	-0,411 0,017	0,368 0,703
ТГ, ммоль/л (0.55-2.25)	-0,009 0,666 0,126	0,175 0,083 0,280	0,231 0,066 0,160	0,095 -0,092 -0,422	0,200 0,066 0,346
КА (<4)	0,042 -0,083 -0,198	0,184 0,783 0,657	-0,036 0,816 0,544	-0,140 -0,033 -0,142	0,039 0,683 0,691
ЛПОНП, ммоль/л (0.12-1.0)	0,054 0,853 0,016	-0,010 -0,200 0,331	0,255 -0,125 0,245	0,145 -0,008 -0,308	0,187 -0,217 0,394

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; ОХс – общий холестерин; КА – коэффициент атерогенности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

Она отмечена между уровнями ЛПВП, ОХс и ОТ, весом, ИМТ в группе пациентов, использующих ПФТ НПП, а также между уровнями ТГ, ЛПОНП с возрастом в группе пациентов, использующих ПФТ АН. Обе группы характеризовались ростом КА с увеличением ОТ, веса и ИМТ.

Кроме того, корреляционный анализ, проведённый между показателями липидного и углеводного обмена, позволил выявить прямую, достоверную связь средней силы между уровнем СП, инсулина, показателями ИР с уровнем Хс, КА в группе психически больных пациентов, тогда как в группе психически здоровых испытуемых она отсутствовала (таблица 27, 28).

Таблица 27

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между показателями липидного и углеводного обмена у больных шизофренией

	НbA1с, %	С-пептид, нг/мл	Инсулин, мкед/мл	НОМА- IR (<3.4)	CARO (>0,33)
ЛПВП, ммоль/л (1.55-3.5)	0,208	-0,069	0,134	0,167	-0,126
ОХс, ммоль/л (3,1-5,2)	-0,125	0,576	0,495	0,473	-0,515
ТГ, ммоль/л (0.55-2.25)	-0,055	0,212	0,041	-0,003	-0,095
КА (<4)	-0,292	0,622	0,412	0,395	-0,430
ЛПОНП, ммоль/л	0,040	0,130	0,104	0,065	-0,115

(0.12-1.0)					
------------	--	--	--	--	--

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; ОХс – общий холестерин; КА – коэффициент атерогенности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

Таблица 28

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между показателями
липидного и углеводного обмена в контрольной группе

	НbA1c, %	С-пептид, нг/мл	Инсулин, мкед/мл	НОМА- IR (<3.4)	CARO (>0,33)
ЛПВП, ммоль/л (1.55-3.5)	0,233	-0,185	-0,249	-0,161	0,276
ОХс, ммоль/л (3,1-5,2)	-0,130	-0,120	0,105	0,041	-0,149
ТГ, ммоль/л (0.55-2.25)	-0,04	-0,044	0,259	0,165	-0,235
КА (<4)	-0,382	0,096	0,289	0,160	-0,348
ЛПОНП, ммоль/л (0.12-1.0)	-0,125	0,012	0,293	0,193	-0,282

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; ОХс – общий холестерин; КА – коэффициент атерогенности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

Дополнительно проведен корреляционный анализ между показателем инсулинеми, С-пептидемии и ИР с такими характеристиками как длительность психоза и СД2, возраст пациентов, рост, вес, ИМТ в зависимости от тактики лечения психоза.

Корреляционный анализ между ИМТ и уровнями инсулинеми, С-пептидемии, ИР позволил выявить прямую, достоверную связь средней силы этих параметров (рисунки 3, 4, 5, 6).

С ростом ИМТ отмечено пропорциональное увеличение показателя С-пептидемии, как в общей группе, так и в выборках пациентов на разных схемах ПФТ АН и НПП.

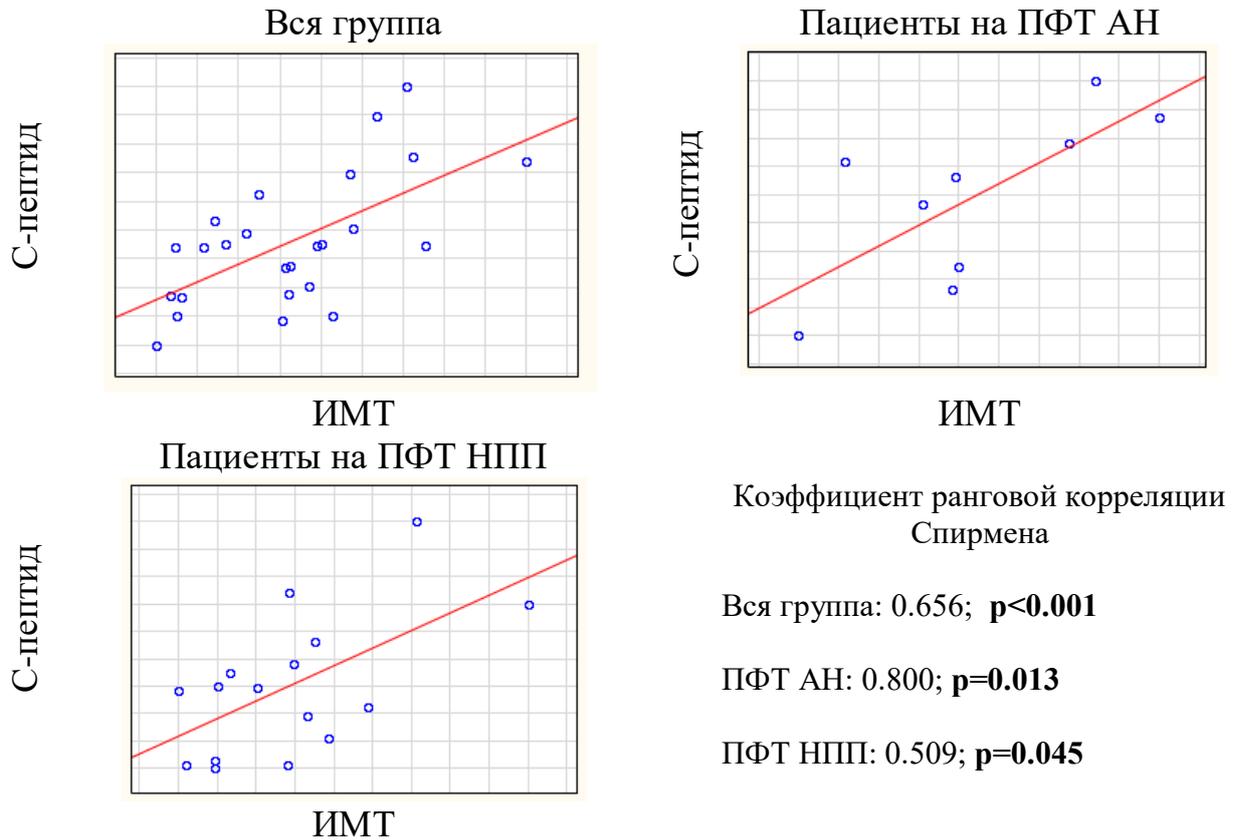


Рис. 3. Значения коэффициента корреляции Спирмена между уровнем С-пептидемии и ИМТ у больных шизофренией, использующих различные режимы ПФТ

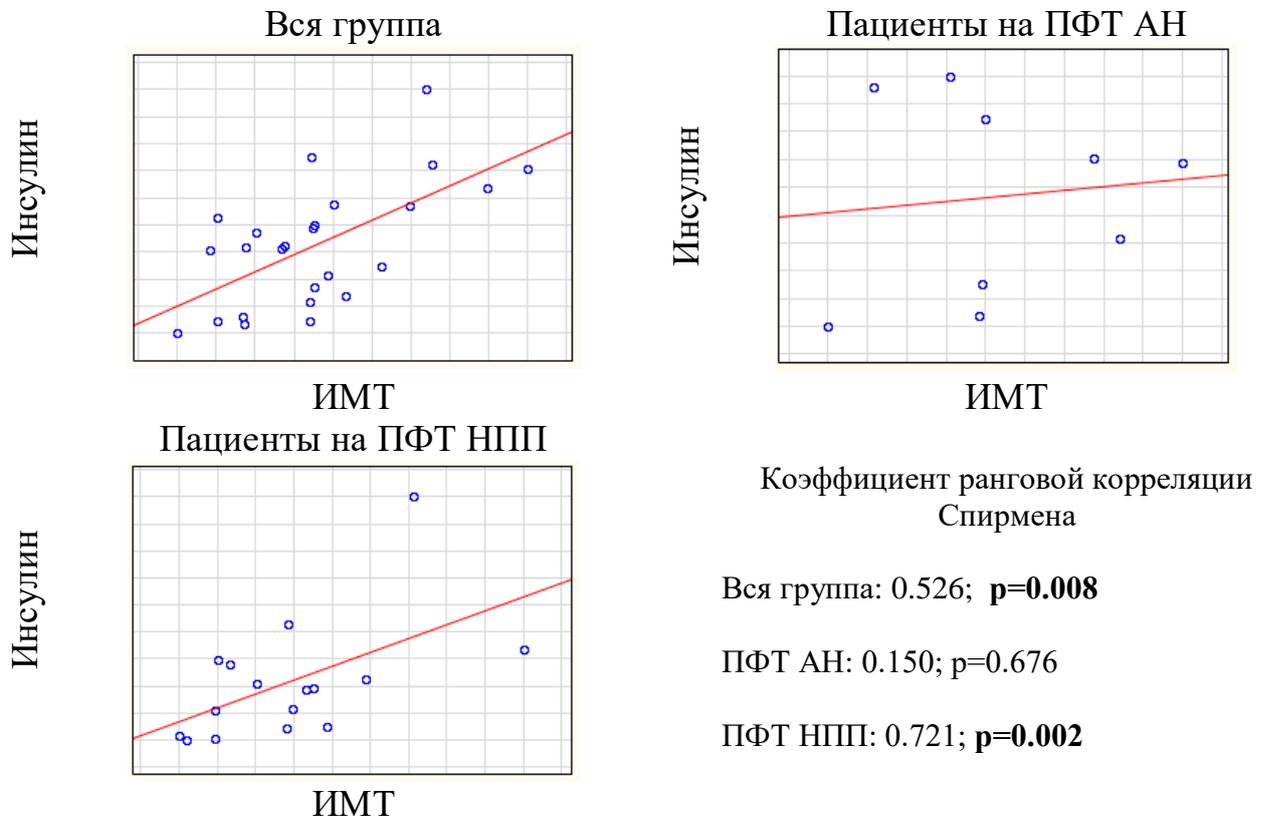


Рис. 4. Значения коэффициента корреляции Спирмена между уровнем инсулинемии и ИМТ у больных шизофренией, использующих различные режимы ПФТ

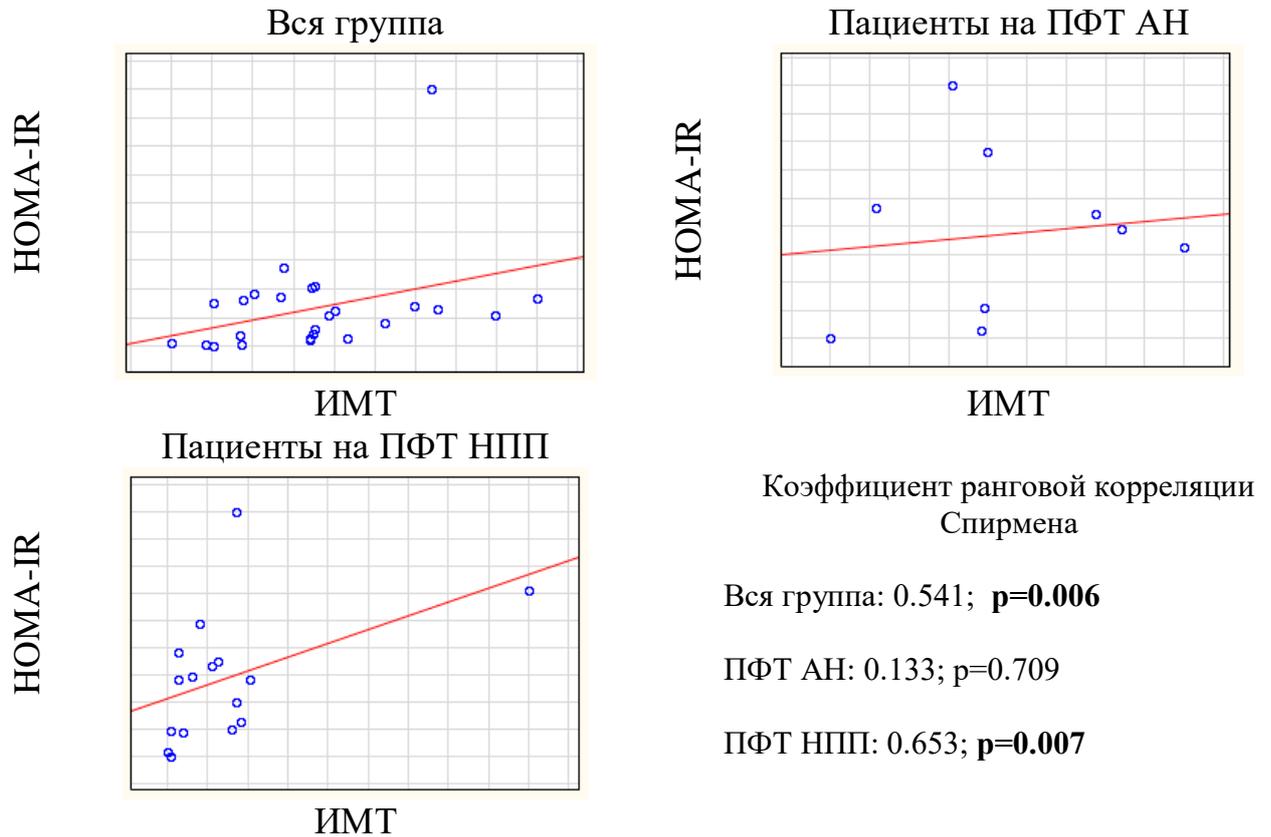


Рис. 5. Значения коэффициента корреляции Спирмена между уровнями НОМА-IR и ИМТ у больных шизофренией, использующих различные режимы ПФТ

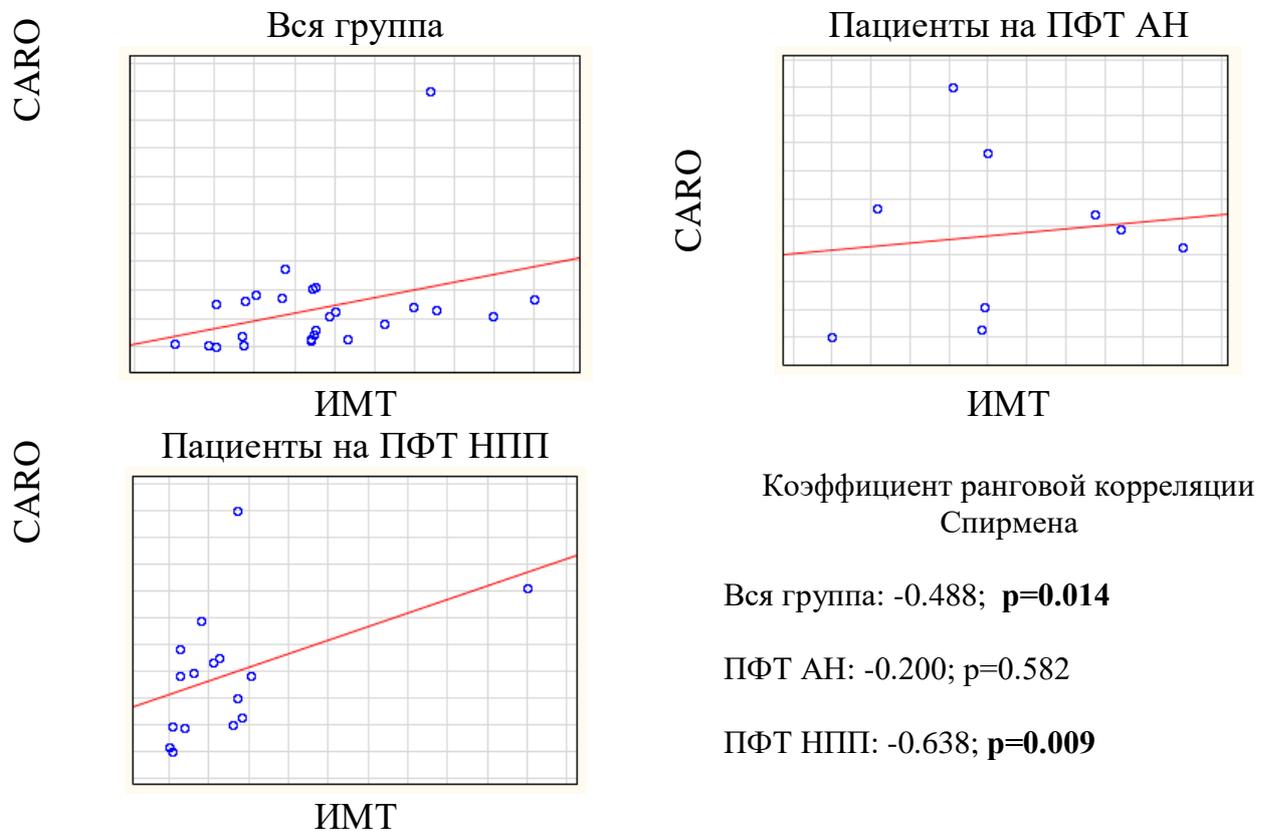


Рис. 6. Значения коэффициента корреляции Спирмена между уровнями CARO и ИМТ у больных шизофренией, использующих различные режимы ПФТ

Одновременно с этим, увеличение ИМТ сопровождалось ростом показателя инсулинемии и значений индексов ИР, причем в большей степени за счет тех пациентов, которые получали НПП. По остальным параметрам (длительность психического заболевания ($p>0.05$), стаж СД2 ($p>0.05$), возраст пациентов ($p>0.05$), рост ($p>0.05$), вес ($p>0.05$)) такой связи с инсулинемией, С-пептидемии, уровнями ИР выявлено не было.

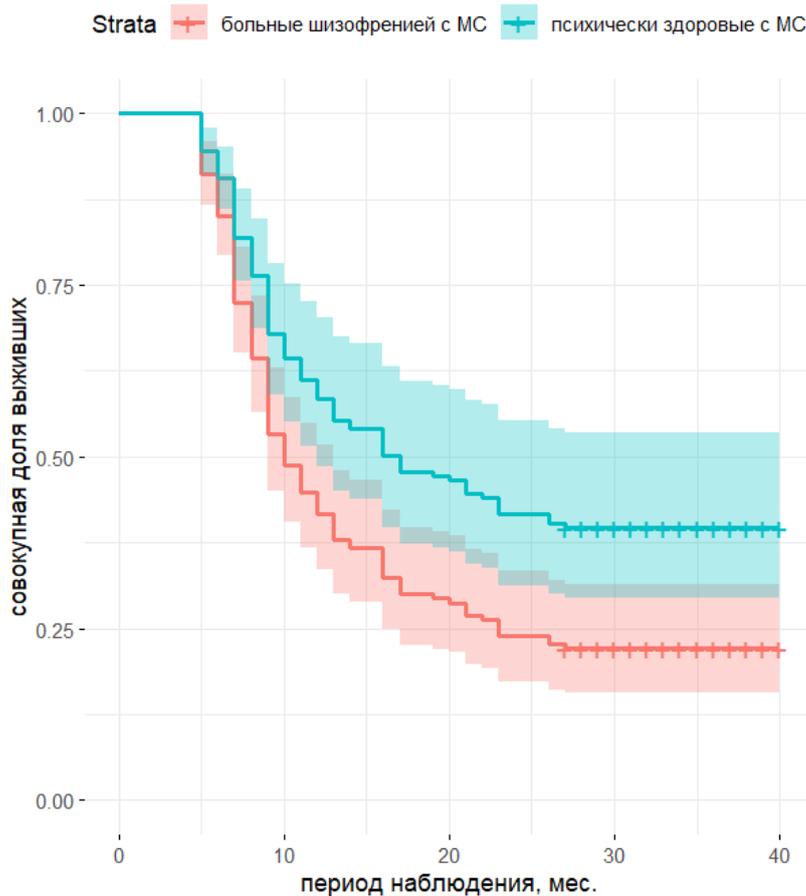


Рис. 7. Кривые Каплана–Мейера 3-летней выживаемости больных МС без психической патологии и страдающих шизофренией.

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 (рисунок 7). 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. ($p < 0,001$).

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, HbA1c (непрерывные переменные) и пола (категориальная переменная) и улучшенная с введением в первую модель показателя инсулинемии (непрерывная переменная). Вторая модель показала большую 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 $Z = -3.23$ ($p = 0.0013$), рисунок 8).

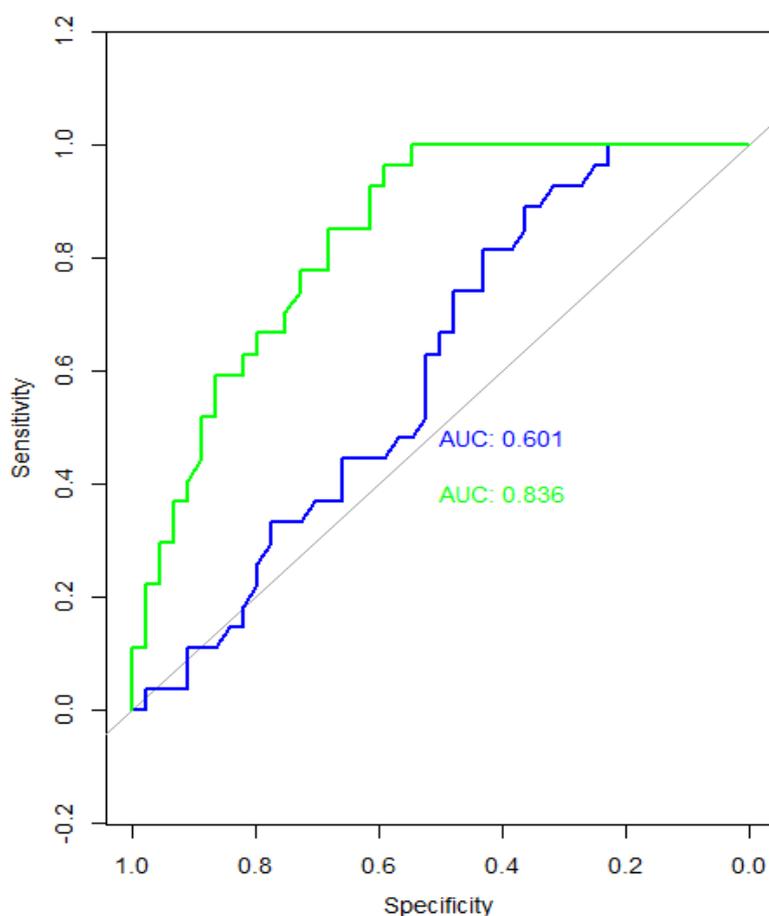


Рис. 8. Точность прогнозирования сердечно-сосудистых событий у больных с шизофренией в клинической модели (синяя ROC-кривая) и при интеграции в нее показателя инсулинемии (зеленая ROC-кривая).

Таким образом, короткосрочная терапия АН и хроническая алкогольная интоксикация не оказывают влияние на липидный обмен. Снижение концентрации инсулина/С-пептида и ИР у больных СД2, страдающих шизофренией, в отличие от психически здоровых лиц, не зависит от тактики психофармакотерапии или патологии экзокринного отдела поджелудочной железы (в связи с поведенческой девиацией психически больных – хроническим алкоголизмом).

Важным свойством диабета при психозе служит тот факт, что гипоинсулинемия/гипо-С-пептидемия достигается примерно равной с контрольной группой средней суточной дозой средств–стимуляторов продукции инсулина (гликлазида-глибенкламида), но существенно менее рациональным суточным количеством метформина (как в монотерапии, $p=0.015$), так и при сочетании с гликлазидом ($p=0.045$), характеризующегося в своей фармакологической активности гипоинсулинемическим эффектом. Для СД2 при шизофрении сохраняется правило положительной корреляционной зависимости показателей ИМТ и инсулинемии ($p=0.008$), С-пептидемии ($p<0.001$), а также ИР по индексам НОМА-ИР ($p=0.006$) и CARO ($p=0.014$).

Кроме того, для психиатрической группы, в отличие от контрольной, показана бóльшая взаимосвязь показателей липидного и углеводного обменов. Данных пациентов характеризует положительная корреляционная зависимость показателя ОХс и инсулинемии ($r=0,576$), С-пептидемии ($r=0,495$), ИР по индексам НОМА-ИР ($r=0,473$) и CARO ($r=-0,515$), а также значений КА и инсулинемии ($r=0,622$), С-пептидемии ($r=0,412$), ИР по индексу CARO ($r=-0,430$).

Глава 5. Особенности значений гликированного гемоглобина при отсутствии нарушений углеводного обмена у больных шизофренией, использующих нейролептики 1-го поколения или атипичные нейролептики

Сегодняшние данные по значениям уровня HbA1c в зависимости от тактики ПФТ неоднозначны: в одних исследованиях отмечено его повышение на фоне приема АН [122, 135, 180, 196] с изменением показателей ПТТГ и большего риска развития СД, в других - не было показано существенной разницы между ПФТ АН и НПП [218, 245, 246].

В свою очередь, некоторые авторы указывают на снижение значений HbA1c в популяции пациентов с шизофренией, получающих как НПП (в частности, галоперидол) так и АН; подобный ответ характерен и при использовании антидепрессантов [108, 141, 192].

Имеются указания на возрастные особенности динамики гликемии и HbA1c с более выраженным повышением этих показателей у лиц старшего возраста [247].

С учетом этого выполнен анализ показателя HbA1c внутри группы больных шизофренией в зависимости от тактики ее фармакотерапии: из 87 пациентов 36 получали АН, остальные 51 использовали НПП — таблица 29.

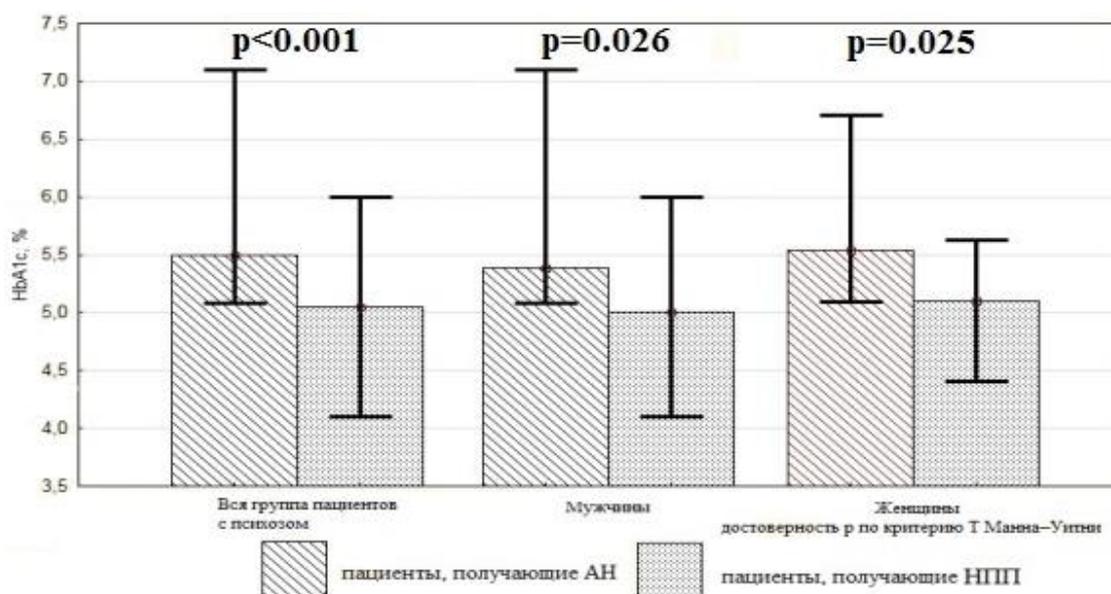
В группу пациентов, использовавших АН, была включена 21 женщина и 15 мужчин. Большая часть пациентов принимала АН самостоятельно (24 человек, 9 мужчин и 15 женщин), часть совместно с одним НПП и циклодолом (12 человек, 6 мужчины и 6 женщин). Пациенты, не использовавшие в терапии АН, в большинстве своем получали один НПП в комбинации с циклодолом (28 человек, 16 мужчин и 12 женщины) и с антидепрессантом (19 человек, 6 мужчины и 13 женщины), остальные (4 мужчины) — одновременно два НПП и циклодол.

Антропометрические характеристики групп больных шизофренией, использующих нейролептики 1-го поколения или атипичные нейролептики

Параметр	Психиатрическая группа; Me [lq-uq]			
	Пациенты, использующие АН		Пациенты, использующие НПП	
	Мужчины, n=8	Женщины, n=14	Мужчины, n=14	Женщины, n=18
Возраст, лет	40 [32-55]	50 [44-58]	43 [33-51]	49 [36-53]
Вес, кг	70 [62-80]	73 [68-80]	69 [61-82]	73 [63-82]
Рост, см	174 [167-181]	163 [159-166]	173 [168-177]	165 [164-169]
ИМТ, кг/м ²	27 [20,5-27,6]	27,5 [25,9-29,4]	23,9 [21,6-28]	25,9 [22,1-26,8]

Me[lq-uq] — медиана, межквартильные значения

Полученные результаты свидетельствуют, что независимо от пола у больных, получающих АН, уровень HbA1c существенно ($p < 0,001$) превосходил цифры тех больных, которые их не использовали (рисунок 9).



достоверность p по критерию Т Манна–Уитни

Рис. 9. Уровни HbA1c при отсутствии нарушений углеводного обмена в психиатрической группе в зависимости от тактики терапии шизофрении.

В дальнейшем эта группа была уменьшена при уравнивании (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 психиатрической патологии (35 мужчин и 38 женщин) - таблица 30.

Таблица 30

Уровни HbA1c, гликемии и антропометрические характеристики
испытуемых сравниваемых групп

Критерий	Больные шизофренией, n=65	Психически здоровые, n=73	p
HbA1c, %	5,26 [4,92-5,5]	5,5 [5,13-6]	0.052
Глюкоза, ммоль/л	5.3[4,9-5,7]	5,2[4,7-5,8]	>0.05
Возраст, лет	47 [35-55]	48,5 [38-54]	>0.05
Вес, кг	168 [165-172]	170 [164-175,5]	>0.05
Рост, см	69 [61-80]	75 [63,5-80]	>0.05
Индекс массы тела, кг/м ²	24,3 [21,6-28,6]	25,4 [22,39-27,67]	>0.05

Me [q-q], медиана и межквартильные значения, достоверность p по критерию Т Манна–Уитни

Оказалось, что больных шизофренией отличают сравнительно меньшие значения HbA1c ($p=0.052$), причем преимущественно это относится к той части пациентов, которая получала НПП ($p<0.05$). Наоборот, у больных, использующих АН, концентрация HbA1c приближалась к значениям психически здоровых лиц ($p>0.05$) - таблица 31.

Таблица 31

Значения гликемии и HbA1c при отсутствии НУО в контроле и у
больных шизофренией, использующих различные режимы ПФТ

Критерий	Контрольная группа, n=36	Лечение шизофрении АН, n=17	Лечение шизофрении НПП, n=26	p
HbA1c, %	5.5 [5.13-6]	5.5 [5.26-6.1]	5.05 [4.6- 5.43]	$p_{кpан}>0.05$ $p_{кpнпп}<0.05$
Глюкоза, ммоль/л	5.2[4.7-5.8]	5.68[5.3-5.9]	5.0[4.5-5.8]	$p_{кpан}>0.05$ $p_{кpнпп}>0.05$

достоверность p при множественном сравнении с контрольной группой по критерию Данна; $p_{кран}$ и $p_{кнпп}$ — достоверные сравнения контрольной группы с группами больных шизофренией, использующих соответственно АН и НПП.

Таким образом, АН, даже в условиях нормогликемии и отсутствия НУО, способствуют росту показателя HbA1c. Больных шизофренией, использующих в лечении НПП, отличает меньшая величина данного показателя, чем у психически здоровых контрольной группы.

Известно, что смертность среди больных шизофренией от соматической патологии значительно выше в сравнении с общей популяцией. В последние годы в структуре летальности при шизофрении преобладают патология сердечно-сосудистой системы, неспецифическая бронхолегочная инфекция. При этом, по данным литературы, СД в числе непосредственных причин смертности не указывается.

Рост сердечно-сосудистой патологии служит главным условием увеличения продолжительности жизни данного контингента больных. С проблемой сердечно-сосудистой патологии неразрывно связаны ожирение, ИР, СД, которые достоверно часто являются предикторами неблагоприятного их исхода.

Изучены протоколы патологоанатомических исследований психиатрического стационара ($n=97$): 39 случаев с прижизненным диагнозом шизофрении и 58 больных с другими психическими заболеваниями (рисунок 10).

Страдающих шизофренией отличала меньшая продолжительность жизни, как в группе в целом, так и в отдельности среди мужчин и женщин. Структура летальности имеет свои особенности: при данном эндогенном психозе тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает лидирующее место, затем следуют воспалительные заболевания бронхолегочной системы и другая сердечно-сосудистая патология.

Структура летальности больных психиатрического стационара



Структура летальности больных шизофренией



Рис. 10 Структура летальности больных психиатрического стационара.

Для демонстрации особенностей течения МС и СД2 при шизофрении приводим описание следующих клинических случаев.

Клинический пример №1.

Пациент З., 1961 г. р. Диагноз: Сахарный диабет 2 типа, с недостигнутым целевым уровнем гликемии. Диабетическая дистальная полинейропатия, симметричная, смешанная форма. Диабетическая макроангиопатия: ДЭП II степени. Целевой уровень HbA1c < 7,5%, гликемии плазмы натощак (ГПН) < 7,5 ммоль/л, гликемии постпрандиальной (ГПП) < 10,0 ммоль/л). Экзогенно-конституциональное ожирение 3 степени (ИМТ 41.97 кг/м²). Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени с достигнутыми ЦУ АД, риск ССО 4. Шизофрения параноидная, непрерывно-прогредиентный тип течения. Аффективно-бредовый синдром. Психопатоподобный дефект личности.

Во время госпитализации в БОКПНБ были выявлены высокие уровни гликемии: 17,1

ммоль/л. Активных жалоб, связанных с соматическим заболеванием, пациент не предъявлял. В ходе дополнительного расспроса было установлено, что в течение последних 3-4 месяцев пациента беспокоили учащение мочеиспускание, особенно в ночное время, жажда и сухость во рту, онемение кончиков пальцев ног. В ходе нашего исследования было проведено повторное исследование тощаковой гликемии (ПТТГ не проводился по причине высоких уровней гликемии в ходе проводимого скрининга): 12.4 ммоль/л.

Антропометрические характеристики: ОТ 133 см, вес 130 кг, рост 176 см. Страдает шизофренией 30 лет. ПФТ включает преимущественно НПП.

Данные обследования:

Общий анализ крови — эритроциты $5,3 \times 10^{12}$ ммоль/л; гемоглобин 162 г/л; тромбоциты 218×10^9 ; лейкоциты $6,3 \times 10^9$ ммоль/л; нейтрофилы 68,5%, лимфоциты 25,7%; моноциты 6,8 %, СОЭ 9 мм/ч.

Биохимическое исследование крови – общий белок 66,2 г/л; мочевины 4.6 ммоль/л, креатинин 81 мкмоль/л, глюкоза крови 15.4 ммоль/л, билирубин общий 6,5 мкмоль/л; АСТ 37 Ед/л; АЛТ 41.2 Ед/л, калий 4.2 ммоль/л; натрий 137,3 ммоль/л; хлор 101.2 ммоль/л; ГГТ 36 Ед/л, HbA1c 11.6%, С-пептид 5.26 нг/мл, инсулин 44.7 мкЕд/мл,

Общий анализ мочи – удельный вес 1020, прозрачность неполная, цвет желтый, pH 5, белок 0,1 г/л, лейкоциты 1-1-1 в поле зрения, глюкоза 5 моль/л, кетоны -, эритроциты 0 в поле зрения, эпителий 1-2-1 в поле зрения. СКФ–КГ 168 мл/мин. МАУ 25 мг/л.

ЭКГ – синусовая тахикардия. ЧСС 105/мин. ЭОС отклонена влево. Признаки гипертрофии и перегрузки миокарда левого желудочка.

УЗИ органов брюшной полости и почек: печень передне-задний размер 138 мм, эхогенность повышена, структура неоднородная. Сосудистый рисунок без особенностей. Внутривенные желчные протоки не расширены. Портальная вена 11 мм, холедох 6 мм, селезеночная вена 5 мм. Желчный пузырь не увеличен, стенки не изменены, конкрементов не содержит. Поджелудочная железа 30×23×17 мм, контур ровный, эхогенность не повышена, структура однородная. Вирсунгов проток до 7 мм. Селезенка 105×43 мм, структура однородная.

УЗИ почек: правая почка 113×53 мм, контур ровный, паренхима 17 мм, повышенной эхогенности, дифференцирована. Полостная система не расширена. Наличие конкрементов не выявлено. Левая почка 117×49 мм, контур ровный, паренхима 17 мм, повышенной эхогенности, дифференцирована. Полостная система не расширена. Наличие конкрементов не выявлено.

Рентгенография органов грудной полости: легкие и сердце без особенностей.

ПФТ: р-р галоперидола 0.5%-2мл/сут, р-р хлорпромазин 2.5%-2мл/сут, циклодол 4мг/сут.

Данный клинический пример характеризовался незначительностью субъективных симптомов, а сама эндокринная патология была заподозрена и выявлена в ходе скрининга гликемии в рамках нашего исследования.

Клинический пример №2.

Пациентка Р., 1969 г. р. Диагноз: Сахарный диабет 2 типа, с достигнутым целевым уровнем гликемии. Диабетическая дистальная полинейропатия, симметричная, смешанная форма. Диабетическая нефропатия. ХБП С1. А1. Диабетическая макроангиопатия: ДЭП II степени. Целевой уровень HbA1c < 7,5%, ГПН < 7,5 ммоль/л, ГПП < 10,0 ммоль/л. ИМТ 28.35 кг/м². Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени с достигнутыми ЦУ АД, риск ССО 4. Шизофрения параноидная, приступообразно-прогредиентный тип течения. Параноидный синдром. Эмоционально-волевой дефект личности.

Антропометрические характеристики: ОТ 81 см, вес 69 кг, рост 156 см. Страдает шизофренией 16 лет, СД2 5 лет. ПФТ включает преимущественно НПП.

Данные обследования:

Общий анализ крови — эритроциты $4,32 \times 10^{12}$ ммоль/л; гемоглобин 96 г/л; тромбоциты 428×10^9 ; лейкоциты 8.5×10^9 ммоль/л; нейтрофилы 67%, лимфоциты 26.2%; моноциты 7,8 %, СОЭ 11 мм/ч.

Биохимическое исследование крови – общий белок 64.1 г/л; мочевины 3.5 ммоль/л, креатинин 62 мкмоль/л, глюкоза крови 5.4 ммоль/л, билирубин общий 7.9 мкмоль/л; АСТ 38 Ед/л; АЛТ 40 Ед/л, калий 4.1 ммоль/л; натрий 136,4 ммоль/л; хлор 101.3 ммоль/л; ГГТ 396 Ед/л, HbA1c 7.2%, С-пептид 2.26 нг/мл, инсулин 18.59 мкЕд/мл,

Общий анализ мочи – удельный вес 1009, прозрачность полная, цвет желтый, рН 6, белок 0,03 г/л, лейкоциты 1-1-1 в поле зрения, глюкоза -, кетоны -, эритроциты 0 в поле зрения, эпителий 4-5-4 в поле зрения. СКФ–КГ 89.7 мл/мин. МАУ 30 мг/л.

ЭКГ – синусовая тахикардия. ЧСС 105/мин. ЭОС отклонена влево.

УЗИ органов брюшной полости и почек: печень передне-задний размер 127 мм, эхогенность средняя, структура однородная. Сосудистый рисунок без особенностей. Внутривенные желчные протоки не расширены. Портальная вена 11 мм, холедох 6 мм, селезеночная вена 5 мм. Желчный пузырь не увеличен, стенки не изменены, конкрементов не содержит. Поджелудочная железа 30×23×17 мм, контур ровный, эхогенность не повышена, структура однородная. Вирсунгов проток до 7 мм. Селезенка 105×43 мм, структура однородная.

УЗИ почек: правая почка 115×50 мм, контур ровный, паренхима 18 мм, повышенной эхогенности, дифференцирована. Полостная система не расширена. Наличие конкрементов не выявлено. Левая почка 116×48 мм, контур ровный, паренхима 18 мм, повышенной эхогенности, дифференцирована. Полостная система не расширена. Наличие конкрементов не выявлено.

Рентгенография органов грудной полости: легкие и сердце без особенностей

ПФТ: хлорпротиксен 25мг 2 р/д, циклодол 2 мг 3 р/д,

Терапия СД2: метформин 1000 мг/сут

Заключение

В работе предпринята попытка изучить роль системы высшей нервной деятельности в формировании МС и СД2. Для этого был использован подход, который позволяет проследить связь заболеваний с неврогенными процессами через обращение к популяционному методу исследования и анализу особенностей данных нозологических форм у больных шизофренией. Для психоза свойственна несовершенство высших психических функций и центральных интегративных регуляторных механизмов управления, а сегодняшние данные свидетельствуют о приобретении особых свойств соматических заболеваний у психически больных. Это обстоятельство является удобной естественной моделью исследования, позволяющей изучить значение неврогенных предпосылок в патогенезе МС и СД2.

Еще одним условием НУО при психозе является частое присутствие у больных шизофренией хронического алкоголизма, способного формировать дислипидемию, панкреатогенный диабет и изменение продукции инсулина. Более того, появившиеся в последние десятилетия АН внесли существенный вклад в изменение метаболического профиля как у лиц с отсутствием МС и НУО, так и с их наличием. Также известно, что пероральные сахароснижающие препараты способны влиять на уровень инсулинемии и ИР. Указанные экзогенные факторы способны формировать некоторую специфичность СД2 и МС больных шизофренией.

В нашем исследовании распространенность СД2 и промежуточных состояний гипергликемии при шизофрении была больше, чем в популяции психически здоровых лиц (8,1%), и составляла 14,2% ($p < 0,001$). Такой уровень распространенности патологии в целом соответствует ранее полученным данным, по которым встречаемость СД2 в психиатрической популяции находится в пределах 10-15% [31, 32, 45, 61, 68, 96]. Установлено, что распространенность в психиатрической группе данных расстройств у женщин значительно выше, чем у пациенток без психического заболевания

($p < 0.001$), а ведущая роль в этом принадлежит НТГ ($p < 0.001$) и НГН ($p = 0.002$).

Важным свойством психиатрической выборки являлись существенно меньшие уровни ЛПВП и более высокие значения КА. Концентрация ЛПВП на 18,2% ($p = 0.039$) при психозе уступала контрольным значениям, а показатель КА на 46% ($p = 0.027$) их превосходил. Причем такая межгрупповая разница достигалась результатом показателя у женщин ($p < 0.001$, $p = 0.009$), тогда как для мужчин подобное правило отсутствовало ($p = 0.604$, $p = 0.675$). Параллельно с этим, продемонстрирована неоднородность показателей липидного и углеводного обмена в группе психически больных мужчин в зависимости от наличия абдоминального ожирения: пациентов с МС характеризовала существенно бóльшая величина инсулинемии ($p = 0,019$), уровня СП ($p = 0.023$), значения НОМА-IR ($p = 0.014$), CARO ($p = 0.033$) и КА ($p = 0.042$).

Параллельно с этим показано, что на фоне практически совпадающих главных антропометрических характеристик, больных шизофренией, в отличие от психически здоровых с СД2, характеризует 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 НОМА-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. В то же время, фактор гипoinsулинемии, как потенциальное условие НУО у психически больных, в итоге ассоциировался с сопоставимыми с контролем значениями гликемии ($p = 0.402$).

Это может показаться необычным, если учитывать только одно обстоятельство в психиатрической группе - известную роль АН в снижение чувствительности тканей к инсулину. Однако в нашем случае более 65% пациентов с шизофренией их не получали, используя, главным образом, нейрорептики первого поколения. Кроме того, значение АН в генезе ИР

имеет еще и «возрастной ценз»: корреляционная связь между развитием МС и СД2 и приемом АН отмечена только среди психически больных моложе 45 лет [25]. Наоборот, и это ближе к результатам нашей работы, некоторые из НПП выступают в роли модуляторов 5-HT 1A рецепторов, блокада которых, например, сопровождается снижением секреции инсулина [55]. Отрицательные эффекты в отношении секреции инсулина давно отмечены в ходе экспериментальных введений высоких доз хлорпромазина (аминазина), хотя само по себе продолжительное использование препарата в терапевтическом режиме, исключало подобное влияние; в последнем случае оставался стабильным и уровень гликемии [109]. Дополнительно, в природе гипоинсулинемии при шизофрении рассматривается возможное участие измененной, - в силу специфики самого психического заболевания или его фармакологической коррекции, - альфа-адренергического рецепторного звена и особой организации продукции соматостатина [162].

Важным свойством диабета при психозе служит тот факт, что гипоинсулинемия/гипо-С-пептидемия достигается примерно равной с контрольной группой средней суточной дозой средств-стимуляторов продукции инсулина (гликлазид, глибенкламид) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (эмпаглифлозин, дапаглифлозин), но существенно менее рациональным суточным количеством метформина (как в монотерапии, $p=0.015$), так и при сочетании с гликлазидом ($p=0.045$), характеризующегося в своей фармакологической активности гипоинсулинемическим эффектом. У больных шизофренией метформин, включенный в схему лечения сопутствующего СД2, в ряде исследований показал способность снижать уровень гликемии, инсулинемии и ИР [2, 7, 13, 53, 77, 212, 214, 219].

Дополнение к шизофрении хронического алкоголизма не ассоциировалось в нашей работе с достоверными отличиями показателей липидограммы (ЛПВП, $p=0.559$; ОХс, $p=0.559$; ТГ, $p=0.065$; КА, $p=0.890$;

ЛПОНП, $p=0.389$), в уровнях секреции инсулина, индексов НОМА-IR и CARO (соответственно $p=0.233$; $p=0.157$; $p=0.156$).

Кроме того, для психиатрической группы, в отличие от контрольной, показана бóльшая взаимосвязь показателей липидного и углеводного обменов. Данных пациентов характеризует положительная корреляционная зависимость показателя ОХс и инсулинемии ($r=0.576$), С-пептидемии ($r=0.495$), ИР по индексам НОМА-IR ($r=0.473$) и CARO ($r=-0.515$), а также значений КА и инсулинемии ($r=0.622$), С-пептидемии ($r=0.412$), ИР по индексу CARO ($r=-0.430$).

Еще одной характеристикой шизофрении, как с коморбидным СД2, так и без него, в нашем случае, был показатель А1сНв. В группе с СД2 его уровень в среднем на 11,6% находился ниже контрольной ($p=0.022$). Уровни НвА1с у пациентов с психозом без НУО в группе на ПФТ АН были существенно выше, чем его значения у пациентов, получавших НПП ($p<0.001$). Данная особенность характеризовала как мужчин ($p=0.026$), так и женщин ($p=0.025$). При сравнении уровней НвА1с с контрольной группой, установлено, что они были ниже в группе пациентов, получавших НПП ($p<0.05$). У пациентов на ПФТ психоза с помощью АН они приближались к контрольным.

Причин низких уровней НвА1с при шизофрении, на наш взгляд, может быть несколько: укорочение жизни эритроцитов [139, 210], эпизоды гипогликемии [101, 129, 163, 187, 188, 190, 197], анемия [89, 133, 167, 226], антиоксидантные свойства приема некоторых антипсихотиков [200, 216, 238, 247], терапия бигуанидами [214]. Наличие эндогенных предпосылок с фармакомодуляторами дополняется поведенческими нарушениями с расстройствами питания.

В структуре летальности психиатрического стационара преобладающее значение имеет тромбоэмболия легочной артерии.

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 НОМА-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 средств-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.

Библиографический список использованной литературы

- 1.Аблаев, Н.Р. Что скрывается за изменениями уровня гликированного гемоглобина / Н.Р. Аблаев // Лабораторная медицина. – 2014. – Т.11, №4. – С. 29-41.
- 2.Алфимов, П.В. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) / П.В. Алфимов, П.В. Рывкин, М.Я. Ладыженский, С.Н Мосолов // Современная терапия психических расстройств. -2014. - № 3. - С. 8-14.
- 3.Аметов, А.С. Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали / А.С. Аметов // Проблемы эндокринологии. - 2002. – Т.48. № 3. - С. 31–37.
- 4.Анциферов, М.Б. Динамика основных эпидемиологических показателей у пациентов с сахарным диабетом, проживающих в Москве (2013–2018) / М.Б. Анциферов, Н. А. Демидов, М. Ф. Калашникова и др. // Сахарный диабет. - 2020. - Т.23. №2. - С. 113-124.
- 5.Барденштейн, Л.М. Состояние углеводного и липидного обмена у больных параноидной шизофренией при терапии атипичными антипсихотическими препаратами / Л.М. Барденштейн, А.М. Мкртумян, Г.А. Алешкина // Сахарный диабет. – 2010. - №2. - С. 42-44.
- 6.Барыльник, Ю.Б. Коморбидность шизофрении с синдромом зависимости от алкоголя (результаты изучения на протяжении века) / Ю. Б. Барыльник, Н. В. Филиппова, М. А. Деева и др. // Наркология. - 2015. - Т.14. №4. - С. 102-105.
- 7.Буланов, В.С. Метаболические расстройства, связанные с терапией оланзапином, и методы их коррекции / В.С. Буланов, Л.М. Василенко // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2010. - Т.8, №1. - С. 33
- 8.Василенко, Л.М. Этиопатогенетические аспекты метаболических расстройств у психически больных при терапии атипичными антипсихотическими препаратами (обзор литературы)/ Л. М. Василенко //

Современная терапия психических расстройств. – 2011. – №3. – С. 7-13.

9.Васильева, Е.Ф. Цитотоксическая активность лимфоцитов натуральных киллеров у больных с первым приступом эндогенного психоза (сравнение двух способов тестирования) / Е.Ф. Васильева, О.С. Брусов, В.Г. Каледа, А.Н. Архатова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – Т.6. – С. 45-49.

10.Волков, В.П. Кардиологические причины смерти больных шизофренией / В.П. Волков // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. - Т.22. № 4. – С. 41-45.

11.Волков, В.П. Функциональная морфология щитовидной железы при нейролептической терапии / В.П. Волков // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2014. – №. 28. – С. 7-14.

12.Горобец, Л.Н. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами / Л.Н. Горобец, В.С. Буланов, Л.М. Василенко и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – Т.112, №9. – С. 90-96.

13.Данилов, Д.С. Применение арипипразола для коррекции связанного с приемом нейролептиков второго поколения ожирения у больных шизофренией / Д.С. Данилов // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2010. – Т.114,№3. – С. 34-40.

14.Дедов, И.И. Рациональный подход к терапии пациентов с СД2 и ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «АВРОРА» / И.И. Дедов, Т.И. Романцова, М.В. Шестакова. // Ожирение и метаболизм. 2018. Т. 15, № 4. С. 48–58. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet10076>

15.Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. // 10-й вып. Москва, 2021. С. 1–211.

16.Дедов И.И. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 3. С. 204–

221.

17.Добжанский, Т. Вопросы внутренней патологии у психически больных; пер. с польск. Ф. В. Городинского, А. Г. Махина. / Москва: Медицина, 1973. - 296 с.

18.Дуданов, И.П. Атеросклероз, сахарный диабет и автономная иннервация органов сердечно-сосудистой системы / И.П. Дуданов, П.В. Пигаревский, Д.Э. Коржевский и др. // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12,№2. – С. 19-27.

19.Емельянов, В.В. Гликирование, антигликирование и дегликирование: роль в механизмах старения и геропротекции / В.В. Емельянов // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29,№3. – С. 407-416.

20.Емельянов, В.В. Неферментативное гликозилирование белков: химия, патофизиология, перспективы коррекции / В.В. Емельянов, Н.Е. Максимова, Н.Н. Мочульская, В.А. Черешнев // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. - 2010. - № 1. - С. 3–15.

21.Зарипова, Г. Р. Психосоматические расстройства у пациентов с сахарным диабетом II типа и методы их коррекции / Г.Р. Зарипова // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2011. – №. 7 (224).

22.Кемпинский А. Психология шизофрении. / А. Кемпинский. СПб., 1998. - 294 с.

23.Курпатов, А. В. Пространство психосоматики : пособие для врачей общей практики / А. В. Курпатов, Г. Г. Аверьянов. – 2-е изд. – Москва : ОЛМА Медиа Групп, 2006. – 180 с.

24.Лучко О.Н. Сочетание шизофрении с бронхиальной астмой и сахарным диабетом как естественная модель для поиска терапевтических средств / О.Н. Лучко, А.А. Двирский, О.П. Яновская // Шизофрения: новые подходы к терапии: Сборник научных работ Украинского НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии и Харьковской городской клинической психиатрической больницы № 15 (Сабуровой дачи) / Под общ.

ред. И. И. Кутько, П. Т. Петрюка. — Харьков, 1995. — Т. 2. — С. 64–66

25. Мартынихин, И.А. Метаболический синдром и факторы риска его развития среди госпитализированных больных параноидной формой шизофрении / И.А. Мартынихин // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т.19, №1. – С 45-49.

26. Меднова, И.А. Биохимические показатели липидного и углеводного обменов у больных шизофренией / И.А. Меднова, Л.В. Гертнер, В.В. Дубровская и др. // Омский психиатрический журнал. - 2018. - №13. – С. 13-16.

27. Менделевич, Б.Д. К вопросу о распространённости соматической патологии среди пациентов, страдающих психическими расстройствами / Б.Д. Менделевич, А.М. Куклина // Казанский медицинский журнал. – 2008. – №2. – С. 4-8.

28. Озорнин А.С. Некоторые патофизиологические механизмы изменения показателей липидного спектра крови при антипсихотической терапии у больных острой шизофренией / А.С. Озорнин, Н.В. Озорнина, Н.В. Говорин // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, №2. – С.

29. Озорнин, А.С. Особенности изменений сывороточных липидов у больных с первым приступом шизофрении при применении галоперидола и рисперидона / А.С. Озорнин, Н.В. Озорнина, Н.В. Говорин // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2010. - №3. – С. 89-92.

30. Патологическая анатомия и некоторые вопросы танатогенеза шизофрении / В. А. Ромасенко, Э. Л. Гербер, Л. И. Сухорукова др.; под ред. В. А. Ромасенко. Москва : Медицина, 1972. - 232 с.

31. Подвигин, С.Н. К вопросу о причинах метаболического синдрома у больных параноидной шизофренией / С.Н. Подвигин // Вестник новых медицинских технологий. – 2010 – Т.17, №2. – С. 532-534.

32. Подвигин, С.Н. Эффективность антигипертензивной терапии в лечении больных параноидной шизофренией с коморбидной артериальной гипертензией / С. Н. Подвигин, О. Ю. Ширяев, А. В. Будневский // Вестник

новых медицинских технологий. - 2011. - №2. – С. 386-388.

33. Поздеев, М.В. Сахарный диабет 2 типа как осложнение терапии шизофрении атипичными антипсихотиками (обзор литературы) / М.В. Поздеев // Актуальные вопросы психиатрии: материалы республиканской научно-практической конференции. 24 апреля 2014 года, г. Ижевск. — Ижевск, 2014. — 156 с.

34. Смирнова, Л.П. Изменения липидного спектра и ЭКГ у больных параноидной шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотиками / Л.П. Смирнова, Д.А. Паршукова, Ю.Н. Бородюк и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2015. – Т.115, №3. – С. 49-53.

35. Сперанская, О. И. Никотиновая зависимость у больных шизофренией: клиничко-патогенетический аспект и влияние на лечение / О. И. Сперанская, М. А. Качаева, С. А. Трущелёв // Российский психиатрический журнал. - 2018. - №.4. - С. 40-47.

36. Суплотова, Л.А. Эпидемиологические аспекты сахарного диабета 2 типа с манифестацией заболевания в молодом возрасте / Л.А. Суплотова, Л.Н. Бельчикова, Н.А. Рожнова // Сахарный диабет. – 2012. – Т.1. – С. 11–13.

37. Таянский, Д.А. Адипонектин в генезе атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме: автореф. дис. канд. мед. наук / Д.А. Таянский - СПб., 2009. – 26 с.

38. Хмара, Н. В. Алкоголь и шизофрения: грани взаимодействия / Н. В. Хмара, О. А. Скугаревский // Военная медицина. – 2019. – № 4. – С. 94–98.

39. Шинко, С.Ю. Анализ качества жизни пациентов с сочетанием шизофрении и сахарного диабета / С.Ю. Шинко, Т.В. Варнакова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т. 14. – №. 3. – С. 273-274.

40. Шмакова, А.А. Иммунологические показатели в сыворотке крови у детей и подростков с психическими заболеваниями вне обострения / А.А. Шмакова, И.Н. Отман, Л.В. Андросова // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 24-31.

41.Щепин, В.О. Факторы летальности больных шизофренией в г. Москве (2007-2013 годах) / В.О. Щепин, А.В. Масякин // Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и Технические науки». – 2014. - №03-04. – С.

42.Юнилайнен, О.А. Влияние антипсихотических препаратов на обмен веществ / О.А. Юнилайнен, Е.Г. Старостина // Ожирение и метаболизм. - 2012. - №3. – С. 11-13.

43.Agaba, D. C. Prevalence and Associated Factors of Metabolic Syndrome among Patients with Severe Mental Illness Attending a Tertiary Hospital in Southwest Uganda / D. C. Agaba, R. Migisha, R. Namayanja [et al.] // BioMed Research International. - Vol. 2019. - P. 1–8.

44.Agarwal, S.M. Metformin for early comorbid glucose dysregulation and schizophrenia spectrum disorders: a pilot double-blind randomized clinical trial / S.M. Agarwal, R. Panda, K. A. Costa-Dookhan [et al.] // Transl Psychiatry. - 2021 - Vol. 11, N1. - P. 1-9.

45.Allison, D.B. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis / D.B. Allison, J.L. Mentore, M. Heo, [et al.] // American journal of Psychiatry. - 1999. - Vol. 156, N 11. - P. 1686-1696.

46.Álvarez-Jiménez, M. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders. A systematic critical reappraisal / M. Álvarez-Jiménez, C. González-Blanch, B. Crespo-Facorro [et al.] // CNS Drugs. – 2008. Vol. 22, N 7. – P. 547-562.

47.Ando T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as an effective therapeutic agent for diabetes mellitus and obesity in patients with schizophrenia under treatment with second-generation antipsychotics / T. Ando, K. Hatada, Sata M. [et al.] // Acta Medica Nagasakiensia. - 2018. - Vol. 61, N 4. - P. 151-157.

48.Aringhieri, S. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences / S. Aringhieri, M. Carli, S. Kolachalam [et al.] // Pharmacol. Ther. - 2018. - Vol. 192. - P. 20–41.

49.Ashraf, G. M. Standardizing the effective correlated dosage of Olanzapine

and Empagliflozin in female Wistar rats / G. M. Ashraf, B. S. Alghamdi, F. S. Alshehri [et al.] // *Current Gene Therapy*. - 2021. - Vol. 21, N 1. - P. 53-59.

50. Atladóttir, H.Ó. Association of Family History of Autoimmune Diseases and Autism Spectrum Disorders Pediatrics / H.Ó. Atladóttir, M.G. Pedersen, P. Thorsen [et al.] // *Pediatrics*. - .2009. – Vol. 124, Is. 2. – P. 687-694.

51. Bai, Y.M. Adiponectin as a potential biomarker for the metabolic syndrome in Chinese patients taking clozapine for schizophrenia / Y.M. Bai, J.Y. Chen, W. S. Yang [et al.] // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2007. – Vol. 68, N 12. - P. 1834-1839.

52. Baptista, T. Rosiglitazone in the Assistance of Metabolic Control during Olanzapine Administration in Schizophrenia: A Pilot Double-blind, Placebo-controlled, 12-week Trial / T. Baptista, N. Rangel, Y. El Fakih [et al.] // *Pharmacopsychiatry*. - 2009. – Vol. 42, N 1. – P. 14–19.

53. Baptista, T. Metformin plus sibutramine for olanzapine-associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: A 12-week double-blind, placebo-controlled pilot study / T. Baptista, E. Uzcátegui, N. Rangel [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2008. – Vol. 159, N 1-2. – P. 250–253.

54. Barateiro, A. Leptin Resistance and the Neuro-Adipose Connection / A. Barateiro, I. Mahú, A. I. Domingos // *Frontiers in Endocrinology*. - 2017. - Vol. 8, N 45.

55. Beettnger, T.L. Olanzapine-induced glucose dysregulation / T.L. Beettnger, S.C. Mendelson, P.G. Dorson [et al.] // *Pharmacother*. – 2000. – Vol.34. – P. 865-867.

56. Behrens, M.M. Does schizophrenia arise from oxidative dysregulation of parvalbumin-interneurons in the developing cortex / M.M. Behrens, T.J. Sejnowski // *Neuropharmacology*. – 2009. – Vol. 57, N 3. – P. 193–200.

57. Benros, M.E. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study / M.E. Benros, B.L. Waltoft, M. Nordentoft [et al.] // *JAMA psychiatry*. – 2013. – Vol. 70, N 8. – P. 812-820.

58. Benros, M.E. Autoimmune diseases and Severe Infections as Risk Factors

for Schizophrenia: A 30-year Population-based Register Study / M.E. Benros, P.R. Nielsen, M. Nordentoft [et al.] // *Am J Psychiatry*. - 2011. – Vol.168. – P. 1303–1310.

59.Benros, M.E. A Nationwide Study on the Risk of Autoimmune Diseases in Individuals With a Personal or a Family History of Schizophrenia and Related Psychosis / M.E. Benros, M.G. Pedersen, H. Rasmussen [et al.] // *Am J Psychiatry*. – 2014. - Vol. 171. P. - 218–226.

60.Bitter, I. Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia / I. Bitter, P. Czobor, A. Borsi [et al.] // *A nationwide matched-cohort study*. - *European Psychiatry*. - 2017. - Vol. 45. P. 97-103.

61.Bobes, J. Change in psychiatrists' attitudes towards the physical health care of patients with schizophrenia coinciding with the dissemination of the consensus on physical health in patients with schizophrenia / J. Bobes, A.A. Alegría Saiz-Gonzalez, I. Barber [et al.] // *European Psychiatry*. – 2011. – Vol. 26, N 5. P. 305-312.

62.Bobes, J. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study / J. Bobes, C. Arango, P. Aranda [et al.] // *Schizophr. Res.* - 2007. - Vol.90. - P. 162–173.

63.Boiko, A. S. Apolipoprotein serum levels related to metabolic syndrome in patients with schizophrenia / A. S. Boiko, I. A. Mednova, E. G. Kornetova [et al.] // *Heliyon*. - 2019. - Vol. 5, N 7. P. e02033 1-5

64.Boke, O. Prevalence of Metabolic Syndrome among Inpatients with Schizophrenia / O. Boke, S. Aker, G. Sarisoy [et al.] // *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. - 2008. – Vol. 38, N 1. – P.103–112.

65.Bolinder, J. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin / J. Bolinder, Ö. Ljunggren, L. Johansson [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2014. – Vol. 16, N 2. - P. 159–169.

66.Brink, M. Excess medical comorbidity and mortality across the lifespan in

schizophrenia: A nationwide Danish register study / M. Brink, A. Green, A. B. Bojesen [et al.] // *Schizophrenia Research*. - 2019. - Vol. 206. - P.347-354.

67. Brown, S. Causes of the excess mortality of schizophrenia / S. Brown, H. Inskip, B. Barraclough // *British Journal of Psychiatry*. - 2000. - Vol. 177, N 03. - P.212–217.

68. Buse, J.B. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States / J.B. Buse, P. Cavazzoni, K. Hornbuckle [et al.] // *Journal of clinical epidemiology*. – 2003. – Vol. 56, N 2. – P. 164-170.

69. Bushe C. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia / C. Bushe, R. Holt // *The British Journal of Psychiatry*. – 2004. – Vol. 184, N 47. – P. 67-71.

70. Çakici, N. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis / N. Çakici, N. J. M. van Beveren, G. Judge-Hundal [et al.] // *Psychological Medicine*. - 2019. - Vol. 49. - P. 2307–2319.

71. Cao, H. The Metabolic Effects of Antipsychotics in the Early Stage of Treatment in First-episode Patients with Schizophrenia: A Real-world Study in a Naturalistic Setting / H. Cao, Y. Meng, X. Li [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. - 2020. - Vol. 129. - P. 265-271.

72. Carli, M. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences / M. Carli, S. Kolachalam, B. Longoni [et al.] // *Pharmaceuticals*. - 2021. - Vol. 14, P. 238.

73. Caro, J.J. The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use: a retrospective database analysis / J.J. Caro, A. Ward, C. Levinton, K. Robinson // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63. – P. 1135-1139.

74. Castilla-Puentes, R. Effects of psychotropics on glycosylated hemoglobin (HbA1c) in a cohort of bipolar patients / R. Castilla-Puentes // *Bipolar Disorders*. - 2007. – Vol. 9, N 7. – P. 772–778.

75. Chan, J. K. N. Risk of mortality and complications in patients with schizophrenia and diabetes mellitus: population-based cohort study / J. K. N. Chan,

C. S. M. Wong, P. C. F. Or [et al.] // *The British Journal of Psychiatry*. - 2021. - Vol. 219, N 1. P. 375-382.

76.Chanson, P. Treatments of psychiatric disorders, hyperprolactinemia and dopamine agonists / P. Chanson // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2022. - P 101711.

77.Chen, C.H. Effects of adjunctive metformin on metabolic traits in nondiabetic clozapine-treated patients with schizophrenia and the effect of metformin discontinuation on body weight: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study / S.J. Chen, Y.L. Chao, C.Y. Chen [et al.] // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2013. - Vol. 74, N5. – P. 424-430.

78.Chen S.J. Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: nationwide population-based study / S.J. Chen, Y.L. Chao, C.Y. Chen [et al.] // *BJP*. 2012. - Vol. 200, Is. 5. – P. 374-380.

79.Chen, S. The Correlation between Metabolic Syndrome and Neurocognitive and Social Cognitive performance of Patients with Schizophrenia / S. Chen, X. Xia, C. Deng [et al.] // *Psychiatry Research*. - 2020. - P. 112941.

80.Chen, Q. Acarbose in the treatment of schizophrenia with impaired glucose tolerance: a random-control study / Q. Chen, Z. Song, J.Ji // *Journal of Psychiatry*. – 2008. – Vol. 2. – P. 10.

81.Chen, Q. Repurposing of Anti-Diabetic Agents as a New Opportunity to Alleviate Cognitive Impairment in Neurodegenerative and Neuropsychiatric Disorders / Q. Chen, T. Cao, N. Li [et al.] // *Front. Pharmacol*. - 2021. - Vol. 12. - P. 667874.

82.Cheng, C. Association of the ADRA1A gene and the severity of metabolic abnormalities in patients with schizophrenia / C. Cheng, H.-J. Chiu, E.-W. Loh [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. - 2012. – Vol. 36, N 1. – P. 205–210.

83.Chiliza, B. Changes in body mass and metabolic profiles in patients with first-episode schizophrenia treated for 12 months with a first-generation antipsychotic / B. Chiliza, L. Asmal, P. Oosthuizen [et al.] // *European Psychiatry*.

- 2015. – Vol. 30, N 2. – P. 277-283.

84.Citrome, L.L. Risk of treatment-emergent diabetes mellitus in patients receiving antipsychotics / L.L. Citrome, R.I. Holt, W.M. Zachry et al. // *Annals of Pharmacotherapy*. - 2007. - Vol. 41, N 10. - P. 1593-1603.

85.Cohn, T. Characterizing Coronary Heart Disease Risk in Chronic Schizophrenia: High Prevalence of the Metabolic Syndrome / T. Cohn, D. Prud'homme, D. Streiner [et al] // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2004 – Vol. 49, N 11. – P. 753–760.

86.Copeland, L.A. Pulmonary disease among inpatient decedents: impact of schizophrenia / L.A. Copeland, E.M. Mortensen, J. E. Zeber [et al] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2007. – Vol. 31, N 3. – P. 720-726.

87.Correll, C.U. Long-term safety and effectiveness of lurasidone in schizophrenia: a 22-month, open-label extension study / C.U. Correll, J. Cucchiaro, R.Silva [et al.] // *CNS Spectrums*. 2016. – Vol. 21, N 05. – P. 393–402.

88.Correll, C.U. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents / C.U. Correll, P. Manu, V. Olshanskiy // *Jama*. - 2009. – Vol. 302, N 16. – P. 1765-1773.

89.Cruz, M.P. Lurasidone HCl (Latuda), an Oral, Once-Daily Atypical Antipsychotic Agent for the Treatment of Patients with Schizophrenia / M.P. Cruz, // *PT*. – 2011. – Vol. 36, N 8. – P. 489-492.

90.Currie C.J. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study / C.J. Currie, J.R. Peters, A. Tynan [et al.] // *The Lancet*. 2010. – Vol. 375, N 971. - P. 481-489.

91.Davydow, D. S. Serious Mental Illness and Risk for Hospitalizations and Rehospitalizations for Ambulatory Care-sensitive Conditions in Denmark / D. S. Davydow, A. R. Ribe, H. S. Pedersen [et al.] // *Medical Care*. - 2016. - Vol. 54, N 1. - P. 90–97.

92. De Hert, M. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association

(EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC) / M. De Hert, R. van Winkel, D. Van Eyck [et al.] // *European psychiatry*. - 2009. - Vol. 24, N 6. - P. 412-424.

93. De Hert, M. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. / M. De Hert, R. van Winkel, D. Van Eyck [et al.] // *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. – 2006. – Vol. 2, N 1. – P. 14-25.

94. De Hert, M. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care / M. De Hert, C. U. Correll, J. Bobes et al. // *World Psychiatry*. - 2011. Vol. 10, N 1. - P. 52-77.

95. De Hert, M. Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperidone / M. De Hert, A. Mittoux, Y. He, J. Peuskens // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2011. – Vol. 261, N 4. P. 231–239.

96. De Hert, M. (2012). Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs / M. De Hert, J. Detraux, R. Van Winkel [et al.] // *Nature Reviews Endocrinology*. - 2012. - Vol. 8, № 2. P. 114-126

97. De Hert, M. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication / M. De Hert, R. van Winkel, van D. Eyck [et al.] // *Schizophrenia research*. - 2006. - Vol. 83, N 1. - P. 87-93.

98. De Silva, V.A. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis / V. A. De Silva, C. Suraweera, S. S. Ratnatunga [et al.] // *BMC Psychiatry*. 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 341

99. Dickerson, F. Mortality in Schizophrenia: Clinical and Serological Predictors / F. Dickerson, C. Stallings, A. Origoni [et al.] *Schizophrenia Bulletin*. - 2014. - Vol. 40, N 4. - P.796–803.

100. de Caluwe, L. Prevalence of metabolic syndrome and its associated risk factors in an African–Caribbean population with severe mental illness / L. de Caluwe, N. van Buitenen, P. J. Gelan [et al.] // *Psychiatry research*. - 2019. - Vol.

281. - P. 112558.

101.Dijkers, F. Antipsychotica en hypoglycaemie / F. Dijkers // Medisch-Farmaceutische Mededelingen. - 2009. – Vol. 47, N 8. – P. 126–127.

102.Dixit, T.S. Antipsychotic-like effect of GLP-1 agonist liraglutide but not DPP-IV inhibitor sitagliptin in mouse model for psychosis / T.S. Dixit, A.N. Sharma, J.B. Lucot, K.M. Elased // Physiology and behavior. – 2013. – Vol. 114, N 115. – P. 38–41.

103.Drake, R. E. Co-occurring alcohol use disorder and schizophrenia / R. E. Drake, K. T. Mueser // Alcohol research & health. - 2002. - Vol. 26, N 2. - P. 99-102.

104.Düring, S. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in schizophrenia before and after six weeks of D2/3 receptor blockade – an exploratory study / S. Düring, M. Ødegaard Nielsen, N. Bak [et al.] // Psychiatry Research. - 2019. - Vol. 274. - P. 58-65.

105.Eaton, W.W. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers / W.W. Eaton, M. Byrne, H. Ewald [et al.] // Am J Psychiatry. – 2006. – Vol. 163, P. 521–528.

106.Eaton, W.W. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis / W.W. Eaton, M.G. Pedersen, P.R. Nielsen, P.B. Mortensen // Bipolar Disord. – 2010. – Vol. 12, P. 638–646.

107.Ehrentheil, O. Clinical Medicine and the Psychotic Patient / O. Ehrentheil, W. Marchand // Springfield: Ch. Thomas. – 1960. – Vol. 383.

108.Emsley, R. Effects of quetiapine and haloperidol on body mass index and glycaemic control: a long-term, randomized, controlled trial / R. Emsley, H.J. Turner, J. Schronen [et al.] // International Journal of Neuropsychopharmacology. - 2005. - Vol. 8, N 2. P. 175-182.

109.Erle, G. Effect of chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man / G. Erle, M. Basso, G. Federspil [et al.] // Eur J Clin Pharmacol. - 1977. - Vol.11, N1. - P. 15-18.

110.Fleischhacker, W.W. Metabolic risk factors in first-episode

schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial / W.W. Fleischhacker, C.O. Siu, , R. Bodén [et al.] // The International Journal of Neuropsychopharmacology. 2012. - Vol.16, N 5. P. 987–995.

111.Gaughran F. Effect of lifestyle, medication and ethnicity on cardiometabolic risk in the year following the first episode of psychosis: prospective cohort study / F. Gaughran, D. Stahl, D. Stringer [et al.] // The British Journal of Psychiatry. - 2019. - P. 1–8.

112.Gough S.C.L. Diabetes and schizophrenia / S.C.L. Gough // Practical Diabetes International. – 2005. – Vol. 22, N 1. – P. 23-26.

113.Gough, S. Diabetes and its prevention: Pragmatic solutions for people with schizophrenia / S. Gough, R.Peveler // British Journal of Psychiatry. 2004. - Vol. 184, N 47. - P. 106–111.

114.Grover S. Relationship of metabolic syndrome and neurocognitive deficits in patients with schizophrenia / S. Grover, R. Padmavati, S. Sahoo [et al.] // Psychiatry Research. - 2019. - Vol. 278. - P. 56-64.

115.Guest, P. C. Insulin Resistance in Schizophrenia / P. C. Guest // Methods in Molecular Biology. - 2019. - P. 1–16.

116.Habtewold, T. D. Polygenic risk score for schizophrenia was not associated with glycemic level (HbA1c) in patients with non-affective psychosis: Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) cohort study / T. D. Habtewold, M. A. Islam, E. J. Liemburg [et al.] // Journal of Psychosomatic Research. - 2020. - Vol. 132. P. 109968.

117.Haga, T. Risk factors for pneumonia in patients with schizophrenia / T. Haga, K. Ito, K. Sakashita [et al.] // Neuropsychopharmacology Reports. - 2018. - Vol. 38, N 4. - P. 204-209.

118.Hagg, S. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications / S. Hägg, L. Joelsson, T. Mjörndal [et al.] // J Clin Psychiatry. - 1998. - Vol. 59, N6. - P. 294–299.

119.Hagi, K. Association between cardiovascular risk factors and cognitive impairment in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis / K. Hagi, T. Nosaka, D. Dickinson [et al.] // JAMA psychiatry. - 2021. - Vol.78, N 5. - P. 510-518.

120.Han, M. Diabetes and cognitive deficits in chronic schizophrenia: a case-control study. / M. Han, X.F. Huang, M. Xiu [et al.] // PLoS One. – 2013. - Vol. 8, N 6. - P. - e66299.

121.He, S. Risk factors of hyperprolactinemia induced by risperidone and olanzapine and their correlations with plasma glucose and lipids / S. He, W. Yu, X. Wang [et al.] // General Psychiatry. - 2020. - Vol. 33. - P. - e100206.

122.Henderson, D.C. Elevated hemoglobin A1c as a possible indicator of diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis in schizophrenia patients receiving atypical antipsychotics. / D.C. Henderson, E. Cagliero, P.M. Copeland [et al.] // The Journal of clinical psychiatry. - 2007. - Vol. 68, N 4 , 533-541.

123.Henderson, D.C. A double-blind, placebo-controlled trial of rosiglitazone for clozapine-induced glucose metabolism impairment in patients with Schizophrenia. / D.C. Henderson, X. Fan, B. Sharma [et al.] // Acta Psychiatrica Scandinavica. 2009. - Vol. 119, N6. - P. 457–465.

124.Holt, R. I. G. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs / R. I. G. Holt, R. C. Peveler // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2009. - Vol. 11, N. 7. - P. 665–679.

125.Huang, M. H. Increased risk of type 2 diabetes among the siblings of patients with schizophrenia / M. H. Huang, M. H. Chen, K. L Huang // CNS spectrums, 2019. - Vol.24, N4. - P. 453-459.

126.Huo, L. The prevalence, risk factors and clinical correlates of diabetes mellitus in Chinese patients with schizophrenia / L. Huo, G. Zhang, X. D. Du [et al.] // Schizophrenia research. - 2020. - Vol. 218. - P. 262-266.

127.Ifteni, P. Sudden unexpected death in schizophrenia: autopsy findings in psychiatric inpatients / P. Ifteni, C. U. Correll, V. Burtea [et al.] // Schizophrenia research. - 2014. - Vol. 155, N 1-3. - P. 72-76.

128.Iranpour, N. The effects of pioglitazone adjuvant therapy on negative symptoms of patients with chronic schizophrenia: a double-blind and placebo-controlled trial. / N. Iranpour, A. Zandifar, M. [et al.] // *Hum Psychopharmacol.* - 2016. - Vol. 31, N 2. P. 103–112.

129.Ishiguro, H. A case of hypoglycemia attributable to atypical antipsychotic drugs. / H. Ishiguro, O. Hanyu, S. Houya [et al.] // *Diabetology international.* - 2015. - Vol. 6, N 4. P. 341-346.

130.Ishøy, P.L. Effect of GLP-1 receptor agonist treatment on body weight in obese antipsychotic-treated patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. / P.L. Ishøy, F.K. Knop, B.V. Broberg [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* - 2016. - Vol. 19, N 2. - P. 162–171.

131.Ishøy, P.L. Sustained Weight Loss After Treatment With a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist in an Obese Patient With Schizophrenia and Type 2 Diabetes. / P.L. Ishøy, F.K. Knop, T. Vilsbøll [et al.] // *American Journal of Psychiatry.* - 2013. - Vol. 170, N 6. - P. 681–682.

132.Jaen-Moreno, M. J. Chronic obstructive pulmonary disease in severe mental illness: a timely diagnosis to advance the process of quitting smoking / M. J. Jaen-Moreno, N. Feu, G. I. Del Pozo [et al.] // *European Psychiatry.* - 2021. - Vol. 64, N 1. - P. e22.

133.Jeon, S. Clozapine-induced anemia and thrombocytosis. / S. Jeon // *International Journal of neuropharmacology.* - 2016. - Vol. 19. - P.192.

134.Jones, A.L. Immune dysregulation and self-reactivity in schizophrenia: do some cases of schizophrenia have an autoimmune basis? / A.L. Jones, B.J. Mowry, M.P. Pender, J.M. Greer // *Immunology and Cell biology.* - 2005. - Vol. 83, N 1. P. 9-17.

135.Jørgensen, M. Quality and Predictors of Diabetes Care Among Patients With Schizophrenia: A Danish Nationwide Study. / M. Jørgensen, J. Mainz, F. Carinci [et al.] // *Psychiatric Services.* - 2010. - Vol. 69, N2. P. 179-185.

136.Jørgensen, M. Quality of care and clinical outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in patients with schizophrenia. A Danish nationwide

study / M. Jørgensen, J. Mainz, P. Lange [et al.] // International Journal for Quality in Health Care. - 2018. - Vol. 30, N 5. - P. 351-357.

137.Juvonen, H. Incidence of Schizophrenia in a Nationwide Cohort of Patients With Type 1 Diabetes Mellitus / H. Juvonen, A. Reunanen, J. Haukka [et al.] // Arch Gen Psychiatry. - 2007. - Vol. 64, N 8. - P. 894-899.

138.Kawabe, K. Metabolic status and resistin in chronic schizophrenia over a 2-year period with continuous atypical antipsychotics. / K. Kawabe, S. Ochi, Y. Yoshino [et al.] // Therapeutic advances in psychopharmacology. - 2015. - Vol. 5, N 5. P. 271-277.

139.Khan, M. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. / M. Khan // Schizophrenia Research. - 2002. - Vol. 58, N 1. - P. 1–10.

140.Kilpatrick, E.S. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. / E.S. Kilpatrick, A.S. Rigby, S.L. Atkin. // Diabetes care. - 2008. - Vol. 31, N 11. P. 2198-2202.

141.Kinon, B.J. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. / B.J. Kinon, J.A., Gilmore, H. Liu, U.M. Halbreich // Psychoneuroendocrinology. - 2003. - Vol. 28. - P. 69–82.

142.Kinon, B.J. A 24-week randomized study of olanzapine versus ziprasidone in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms. / B.J. Kinon, I. Lipkovich, S.B. Edwards [et al.] // Journal of clinical psychopharmacology. - 2006. - Vol. 26, N 2. P. 157-162.

143.Kirk, K.L. Fluorine in medicinal chemistry: Recent therapeutic applications of fluorinated small molecules. / K.L. Kirk // Journal of Fluorine Chemistry. - 2006. - Vol. 127, N 8, 1013–1029.

144. Kleinberg, D.L. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. / D.L. Kleinberg, J.M. Davis, R.De Coster [et al.] // Journal of clinical psychopharmacology. - 1999. - N. 19. - P. 57–61.

145.Knol M.J. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis / M.J. Knol, J.W. Twisk, A.T. Beekman // *Diabetologia*. - 2006. - Vol. 49, № 5. - P. 837-845.

146.Ko, Y. S. Higher mortality and years of potential life lost of suicide in patients with schizophrenia / Y. S. Ko, H.-C. Tsai, M. H. Chi [et al.] // *Psychiatry Research*. - 2018. - Vol. 270. - P. 531-537.

147.Koban, L. The self in context: brain systems linking mental and physical health / L. Koban, P. J. Gianaros, H. Kober // *Nature Reviews Neuroscience*. - 2021. - Vol. 22, N 5. - P. 309–322.

148.Kohan, D.E. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. / D.E. Kohan, P. Fioretto, W. Tang [et al.] // *Kidney Int*. - 2014. - N 85. - P. 962–971.

149.Kontoangelos, K. Cytokines, diabetes mellitus and psychopathology: a challenging combination / K. Kontoangelos, C.C. Papageorgiou, A.E. Raptis [et al.] // *Neuroendocrinology Letters*. - 2014. - Vol. 35, N 2. - P. 159-169.

150.Kooy, F.H. Hyperglycemia in mental disorders. / F.H. Kooy // *Brain*. - 1919. - Vol. 42. - P. 214-289.

151.Kornetova, E. G. Changes in Body Fat and Related Biochemical Parameters Associated With Atypical Antipsychotic Drug Treatment in Schizophrenia Patients With or Without Metabolic Syndrome / E. G. Kornetova, A. N. Kornetov, I. A. Mednova [et al.] // *Front. Psychiatry*. - 2019. - N. 10. - P.803.

152.Kouidrat Y. Eating Disorders in Schizophrenia: Implications for Research and Management / Y. Kouidrat, A. Amad, J.-D. Lalau [et al.] // *Schizophrenia Research and Treatment*. - 2014. - P. 1–7.

153.Krieger, I. Increased risk of smoking-related illnesses in schizophrenia patients: a nationwide cohort study / I. Krieger, D. T. D. Bitan, D. T. D. Comaneshter [et al.] // *Schizophrenia Research*. - 2019. - Vol. 212. - P. 121-125.

154.154.Kuo, K. Predicting hospital-acquired pneumonia among schizophrenic patients: a machine learning approach. K. M. Kuo, P. C. Talley, C.

H. Huang [et al.] // BMC Medical Informatics and Decision Making. 2019. - Vol. 19, N1. - P. 1-8.

155.Lambert, B.L. Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in veterans health administration patients with schizophrenia / B.L. Lambert, F.E. Cunningham, D.R. Miller [et al.] // American journal of epidemiology. - 2006. - Vol. 164, N 7. - P. 672-681.

156.Larsen J.R. Effect of Liraglutide Treatment on Prediabetes and Overweight or Obesity in Clozapine- or Olanzapine-Treated Patients With Schizophrenia Spectrum Disorder. / J.R. Larsen, L. Vedtofte, M.S.L. Jakobsen [et al.] // JAMA Psychiatry. - 2017. - Vol. 74, N 7. 719-728.

157.Lasich, A. J. A survey of the prevalence of diabetes type 2 amongst schizophrenics in a chronic care treatment facility / A.J. Lasich, N. Paruk, J. Ramparsad // African journal of psychiatry. - 2007. - Vol. 10, N 3. - P. 143-146.

158.Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. / S. Leucht, A. Cipriani, L. Spineli // Lancet. - 2013. - Vol. 382. - P. 951–962.

159.Li, K. J. Potentially fatal outcomes associated with clozapine / K. J. Li, R. J. Gurrera, L. E. Delisi [et al.] // Schizophrenia Research, 2018 199, 386-389.

160.Li, S. Diabetes mellitus, cognitive deficits and serum BDNF levels in chronic patients with schizophrenia: A case-control study / S. Li, D. Chen, M. Xiu [et al.] // Journal of Psychiatric Research. - 2021. - Vol. 134. - P. 39-47.

161.Li, S. Prevalence and clinical correlates of impaired glucose tolerance in first-episode versus chronic patients with schizophrenia / S. Li, D. Chen, M. Xiu [et al.] // Early Intervention in Psychiatry. - 2022. - Vol. 16, N 9. - P. 985-993.

162.Li-Chun, L. Reduced brain somatostatin in mood disorders: a common pathophysiological substrate and drug target? / L. Li-Chun, E. Sibille // Front Pharmacol.2013 Vol. 4 – P. 110.

163.Lieberman, J.A. Clinical Antipsychotic of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. / J.A. Lieberman, T.S. Stroup, J.P. McEvoy [et al.] // N

Engl J Med. - 2005. - Vol. 353. - P. 1209–1223.

164.Lis, M. Impaired hormonal regulation of appetite in schizophrenia: A narrative review dissecting intrinsic mechanisms and the effects of antipsychotics.

M. Lis, B. Stańczykiewicz, P. Liśkiewicz P. [et al.] // Psychoneuroendocrinology. - 2020. - Vol. 119. - P. 104744.

165.Liu, Y. Altered Expression of Glucocorticoid Receptor and Neuron-Specific Enolase mRNA in Peripheral Blood in First-Episode Schizophrenia and Chronic Schizophrenia / Y. Liu, Y. Tang, C., Li [et al.] Frontiers in Psychiatry. - 2020. - Vol .11. - P. 760.

166.Low, S. Association Between Use of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors and Cognitive Function in a Longitudinal Study of Patients with Type 2 Diabetes / S. Low, K. S. Goh, T. Ng [et al.] // Journal of Alzheimer's Disease. - 2022. - Vol. 87, N 2. - P. 635-642.

167.Lozano, R. Anemia among schizophrenic patients: influence of clozapine and C-reactive protein. / R. Lozano, M.E. Franco, R. Marin // The Journal of clinical psychiatry. - 2016. - Vol. 77, N 4. - P. e467-e467

168.Lucatch, A. M. Neurobiological determinants of tobacco smoking in schizophrenia / A. M. Lucatch, D. J. Lowe, R. C. Clark [et al.] // Frontiers in psychiatry. - 2018. - Vol. 9. - P. 672.

169.Manu, P. Prediabetic increase in hemoglobin A1c compared with impaired fasting glucose in patients receiving antipsychotic drugs. / P. Manu, C.U. Correll, M. Wampers // European Neuropsychopharmacology. - 2013. - Vol. 23, N 3. P. 205-211.

170.Marder, B-J. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. / B-J. Marder, R.N. Hnasko // Endocr Rev. - 2001. - Vol. 22. - P. 724–763.

171.Marder, S.R. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. / S.R. Marder, S.M. Essock, A.L. Miller [et al] // American Journal of Psychiatry. - 2004. - Vol. 161, N 8. - P. 1334-1349.

172.Margolese, H. C. Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences / H. C. Margolese,

L. Malchy, J. C. Negrete [et al] // *Schizophrenia Research*. - 2004. - Vol. 67, N 2-3. - P.157–166. doi:10.1016/s0920-9964(02)00523-6

173.Maudsley, H. *The Pathology of Mind*. 3Rd ed. / H. Maudsley. London, Macmillan and Co, 1879. P. 113.

174.McBain, H. Management of type 2 diabetes mellitus in people with severe mental illness: an online cross-sectional survey of healthcare professionals / H. McBain, F. Lamontagne-Godwin, M. Haddad M [et al] // *BMJ Open*. - 2018. - Vol. 8. - P. -e019400.

175.McCall, M. Olanzapine-induced hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma: a case report. / M. McCall, J.A. Bourgeois // *J Clin Psychopharmacol*. - 2004. - N. 24. - P. 670-673.

176.McEvoy, J.P. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. / J.P. McEvoy, J.M. Meyer, D.C. Goff [et al.] // *Schizophrenia Research*. - 2005. - Vol. 80, N 1. - P. 19–32.

177.Medved, V. The comorbidity of diabetes mellitus and psychiatric disorders / V. Medved, N. Jovanović, V. Popović Knapić // *Psychiatria Danubina*. - 2009. - Vol. 21, N 4. - P. 585-588.

178.Melamed, S. B. Thyroid function assessment before and after diagnosis of schizophrenia: a community-based study.Melamed / S. B. Melamed, A. Farfel, S. Gur [et al.] // *Psychiatry Research*. - 2020. - Vol. 293. - P. 113356.

179.Meyer, J.M. The Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome / J.M. Meyer, H.A. Nasrallah, J.P. McEvoy // *Schizophrenia research*. - 2005. - Vol. 80, N 1. - P. 9-18.

180.Miljevic, C. Lipid status, anti-oxidant enzyme defence and haemoglobin content in the blood of long-term clozapine-treated schizophrenic patients. / C. Miljevic, M. Nikolic, A. Nikolic-Kokic // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. - 2010. - Vol. 34, N 2. P. 303-307.

181. Mitchell A.J. Review: Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. / A.J. Mitchell, O. Lord // *Journal of Psychopharmacology*. - 2010. - Vol. 24, N 4. - P. 69-80.

182. Mitchell A.J. Is the Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities Increased in Early Schizophrenia? A Comparative Meta-Analysis of First Episode, Untreated and Treated Patients. / A.J. Mitchell, D. Vancampfort, A. De Herdt [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. - 2012. - Vol. 39, N 2. - P. 295–305.

183. Mithat, B. Risperidone-associated transient diabetic ketoacidosis and diabetes mellitus type 1 in a patient treated with valproate and lithium. / B. Mithat, T. Alpaslan, C. Bulent, T. Cengiz // *Pharmacopsychiatry*. - 2005. - N 38. - P. 105-106.

184. Mondal, S. Oral Aripiprazole-Induced Severe Hypoglycemia. / S. Mondal, I. Saha, S. Das // *Therapeutic Drug Monitoring*. - 2012. - Vol. 34, N 3. - P. 245–248.

185. Møller, M. Proinflammatory biomarkers are associated with prediabetes in patients with schizophrenia / M. Møller, S. Fredholm, M. E. Jensen [et al.] // *CNS Spectrums*. - 2021. - Vol. 27, N 3. - P. 347-354.

186. Mravec, B. The brain as a target for development of new class of drugs for the treatment of somatic diseases / B. Mravec // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. - 2012. - Vol. 16, N 5. - P. 433-437.

187. Nagamine, T. Severe hypoglycemia associated with risperidone. / T. Nagamine // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. - 2016. - Vol. 70, N 9. P. 421–421.

188. Nasrallah, H.A. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. / H.A. Nasrallah // *Molecular psychiatry*. - 2008. - Vol. 13, N 1. - P. 27-35.

189. Nasrallah H.A. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline / H.A. Nasrallah, J.M. Meyer, D.C. Goff // *Schizophrenia research*. - 2006. - Vol. 86, N 1. - P. 15-22.

190.Nasrallah, H. A. Metabolic Findings From the CATIE Trial and Their Relation to Tolerability. / H.A. Nasrallah // *CNS Spectrums*. - 2006. - Vol. 11, N 7. P. 32–39.

191.Nicholson, M. K. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus – an update / M. K. Nicholson, R. Ghazal Asswad, J. P. Wilding // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. - 2021. - Vol. 22, N 17. - P. 2303-2310.

192.Nimit N.G. An evaluation of the metabolic effects of antipsychotic medications in patients suffering from psychiatric illness / N.G. Nimit, A.M. Gandhi, P.P. Patel, R.K. Dikshit // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. - 2014. - Vol. 4, N 4. - P. 14-19.

193.Nyboe, L. Metabolic syndrome and aerobic fitness in patients with first-episode schizophrenia, including a 1-year follow-up. / L. Nyboe, C.H. Vestergaard, M.K. Moeller // *Schizophrenia Research*. - 2015. - Vol. 168, N 1-2. - P. 381–387.

194.Ogawa, M. Factors associated with glycemic control and diabetes self-care among outpatients with schizophrenia and type 2 diabetes. / M. Ogawa, Y. Miyamoto, N. Kawakami // *Archives of psychiatric nursing*. - 2011. - Vol. 25, N 1. P. 63-73

195.Olfson, M. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States / M. Olfson, T. Gerhard, C. Huang [et al.] // *JAMA Psychiatry*. - 2015. - Vol. 72, N 12. - P. 1172.

196.Omar, M. Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with schizophrenia. M. Omar, E. S. Wieben, C. Polcwiartek [et al.] // *Nordic Journal of Psychiatry*. - 2021. - Vol. 75, N 7. - P. 547–552.

197.Omi T. Paliperidone Induced Hypoglycemia by Increasing Insulin Secretion. / T. Omi, K. Riku, M. Fukumoto, K. Kanai // *Case Reports in Psychiatry*. - 2016. - Vol. 10, N 7. - P. 1–3.

198.Ozdemir, V. Cosegregation of gastrointestinal ulcers and schizophrenia in a large national inpatient discharge database: revisiting the "brain-gut axis" hypothesis in ulcer pathogenesis / V. Ozdemir, M.M. Jamal, K. Osapay [et al.] // *J. Investig. Med.* – 2007. – Vol. 55, N 6. – P. 315-320.

199.Padmavati, R. Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia. / R. Padmavati, R.G. McCreadie, S. Tirupati, // *Schizophrenia Research*. - 2010. - Vol. 121, N 1-3. P. 199–202.

200.Padurariu, M. Evaluation of antioxidant enzymes activities and lipid peroxidation in schizophrenic patients treated with typical and atypical antipsychotics. / M. Padurariu, A. Ciobica, I. Dobrin, C. Stefanescu // *Neuroscience Letters*. - 2010. - Vol. 479, N 3. P. 317–320.

201.Pallis, E. Antidepressants Influence Somatostatin Levels and Receptor Pharmacology in Brain. / E. Pallis, A. Vasilaki, D. Fehlmann [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. - 2009. - N 34. P. 952–963.

202.Pandey, J. SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes: a patent review (2013-2018) / J. Pandey, A. K. Tamrakar. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. - 2019. - Vol. 29, N 5. - P. 369-384.

203.Pankiewicz-Dulacz, M. Incidence rates and risk of hospital registered infections among schizophrenia patients before and after onset of illness: a population-based nationwide register study / M. Pankiewicz-Dulacz, E. Stenager, M. Chen [et al.] // *Journal of clinical medicine*. - 2018. - Vol. 7, N 12. - P. 485.

204.Pappa, S. COPD patients continue to smoke after being diagnosed for COPD / S. Pappa, S. Patrinos, N. Sakkas [et al.] // *European Respiratory Journal*. - 2020. - Vol. 56. - P. 3055.

205.Parez-Iglesias, R. Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: Findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population. / R. Parez-Iglesias, B. Crespo-Facorro, O. Martinez-Garcia [et al.] // *Schizophrenia Research*. - 2008. - Vol. 99, N 1-3. - P. 13–22.

206.Patel, J.K. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: Findings from the CAFE study. / J.K. Patel, P.F. Buckley, S. Woolson // *Schizophrenia Research*. - 2009. - Vol. 111, N 1-3. P. 9–16.

207.Pearsall, R. Health screening, cardiometabolic disease and adverse health outcomes in individuals with severe mental illness / R. Pearsall, R. J. Shaw, R. J., McLean [et al.] // *BJPsych open*. - 2019. - Vol. 5, e97. - P.1–7.

208.Pieber, T.R. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). / T.R. Pieber, S. Famulla, J. Eilbracht [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* - 2015. - Vol. 17, N 10. - P. 928–935.

209.Pollack M.H. Genitourinary and sexual adverse effects of psychotropic medication. / M.H. Pollack, S. Reiter, P. Hammerness // *Int J Psychiatry Med.* - 1992. - N 22. - P. 305–327.

210.Ponizovsky, A.M. Biochemical alterations of erythrocytes as an indicator of mental disorders: an overview / A.M. Ponizovsky, G. Barshtein, L.D. Bergelson // *Harvard review of psychiatry.* – 2003. – Vol. 11, N 6. – P. 317-332.

211.Poyraz, B.Ç. Increased incidence of autoimmune thyroiditis in patients with antipsychotic-induced hyperprolactinemia. / B.Ç. Poyraz , C. Aksoy, İ. Balçioğlu // *European Neuropsychopharmacology.* - 2008. - Vol. 18, N 9. - P. 667-672.

212.Praharaj, S.K. Metformin for olanzapine induced weight gain: a systematic review and meta analysis / S.K. Praharaj, A.K. Jana, N. Goyal, V.K. Sinha // *Br J Clin Pharmacol.* – 2011. – Vol. 71, N 3. – P. 377–382.

213.Quintana, D.S. Oxytocin system dysfunction as a common mechanism underlying metabolic syndrome and psychiatric symptoms in schizophrenia and bipolar disorders. / D.S. Quintana, I. Dieset, T. Elvsåshagen // *Frontiers in Neuroendocrinology.* - 2017. - N 45. - P. 1–10.

214.Rabie, M. The bidirectional relationship between psychiatry and type 2 diabetes mellitus. In: Zimering MB, editor. *Topics in the prevention, treatment and complications of type 2 diabetes.* / Rabie M. // Rijeka, Croatia: In Tech; 2011. P. 237–268.

215.Rado, J.; Von Ammon Cavanaugh, S. A naturalistic randomized placebo-controlled trial of extended-release metformin to prevent weight gain associated with olanzapine in a US community-dwelling population. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2016, 36, 163–168

216.Raffa, M. Decreased glutathione levels and antioxidant enzyme activities

in untreated and treated schizophrenic patients. / M. Raffa, A. Mechri, L.B. Othman [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. - 2009. - Vol. 33, N 7. P. 1178–1183.

217.Rao, Y.R. Psychopathological endocrine imbalance in schizophrenia patients with positive, negative and cognitive symptoms. / Y.R. Rao, U.D. Pongiya, M.R. Khan, P. Chinnasamy // *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. - 2014. - Vol. 3, N 5. P. 1043-1052.

218.Rathmann, W. Diabetes treatment in people with type 2 diabetes and schizophrenia: Retrospective primary care database analyses. / W. Rathmann, S. Pscherer, M. Konrad, K. Kostev // *Primary care diabetes*. - 2016. - Vol. 10, N 1. P. 36-40.

219.Remington, G.J. Metformin attenuates olanzapine-induced hepatic, but not peripheral insulin resistance. / G.J. Remington, C. Teo, V. Wilson [et al.] // *J Endocrinol*. - 2015. - Vol. 227, N 2. - P. 71-81.

220.Reynolds, G.P. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism / G.P. Reynolds, Z.J. Zhang, X.B. Zhang // *The Lancet*. – 2002. – Vol. 359, N 9323. – P. 2086-2087.

221.Rosenstock, J. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. / J. Rosenstock, A. Jelaska, C. Zeller [et al.] // *Diabetes Obes Metab*. - 2015. - Vol. 17, N 10. - P. - 936–948.

222.Rosenstock, J. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. / J. Rosenstock, L.J. Seman, A. Jelaska [et al.] // *Diabetes Obes Metab*. - 2013. - Vol. 15, N 12. - P. 1154–1160.

223.Rubin, L. H. Peripheral oxytocin and vasopressin modulates regional brain activity differently in men and women with schizophrenia / L. H. Rubin, S. Li, L. Yao [et al.] // *Schizophrenia Research*. - 2018. - Vol. 202. - P. 173-179.

224.Sahpolat, M. Higher prevalence of metabolic syndrome and related factors in patients with first-episode psychosis and schizophrenia: a cross-sectional

study in Turkey / M. Sahpolat, M. Ari [et al.] // Nordic Journal of Psychiatry. - 2020. - Vol. 75, N 1. - P. 73-78.

225.Santos, N.C. Revisiting thyroid hormones in schizophrenia. / N.C. Santos, P. Costa, D.Ruano [et al.] // Journal of thyroid research. - 2012. - Article ID 56914715. - P. 1-13.

226.Sarkhel, S. Amisulpride-induced macrocytic anemia. / S. Sarkhel, S.K. Praharaj, S. Akhtar // The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. - 2013. - Vol. 25, N 1. - P. E10-E11.

227.Schernthaner, G. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonyleurea: a 52-week randomized trial. / G. Schernthaner, J.L. Gross, J. Rosenstock [et al.] // Diabetes Care. - 2013. - Vol. 36, N9. - P. 2508–2515.

228.Schoretsanitis, G. An update on the complex relationship between clozapine and pneumonia / G. Schoretsanitis, C.-J. Ruan, C. Rohde [et al.] // Expert Review of Clinical Pharmacology. - 2021. - Vol. 14, N 2. - P. 145-149.

229.Schwarz, E. Investigation of molecular serum profiles associated with predisposition to antipsychotic-induced weight gain / E. Schwarz, J. Steiner, P. C. Guest [et al.] // The World Journal of Biological Psychiatry. - 2013. - Vol. 16, N1. - P. 22–30.

230.Sengupta, S. Are metabolic indices different between drug-naïve first-episode psychosis patients and healthy controls? / S. Sengupta, M.A. Parrilla-Escobar, R. Klink // Schizophrenia Research. - 2008. - Vol. 102, N 1-3. - P. 329-336.

231.Seon, J.-Y. Risk of COVID-19 diagnosis and death in patients with mental illness: a cohort study / J.-Y. Seon, S. Kim, M. Hong [et al.] // Epidemiology and Psychiatric Sciences. - 2021. - Vol. 30, N e68. - P. 1–9.

232.Sernyak, M. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia / M.J. Sernyak, D.L. Leslie, R.D. Alarcon // American Journal of Psychiatry. - 2014. - Vol. 159, N 4. - P. 561-566.

233.Shen, H.N. Increased risks of acute organ dysfunction and mortality in

intensive care unit patients with schizophrenia: a nationwide population-based study / H.N. Shen, C.L. Lu, H.H. Yang // *Psychosomatic medicine*. - 2011. - Vol. 73, N 7. - P. 620-626.

234.Smith, R.C. Effects of pioglitazone on metabolic abnormalities, psychopathology, and cognitive function in schizophrenic patients treated with antipsychotic medication: A randomized double-blind study. / R.C. Smith, H. Jin, C. Li [et al.] // *Schizophrenia Research*. - 2013. - Vol. 143, N 1. - P. 18–24.

235.Steiner, J. Immune system and glucose metabolism interaction in schizophrenia: A chicken-egg dilemma. / J. Steiner, H-G. Bernstein, K. Schiltz et al. // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014. - N 48. - P. 287-294.

236.Stenlöf, K. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. / K. Stenlöf, W.T. Cefalu, K.A. Kim [et al.] // *Diabetes Obes Metab*. - 2013. - Vol. - 15, N 4. - P. 372–382.

237.Tasaki, M. Hypoprolactinemia and hyperprolactinemia in male schizophrenia patients treated with aripiprazole and risperidone and their relationships with testosterone levels / M. Tasaki, N. Yasui-Furukori, S. Yokoyama, S. [et al.] // *Neuropsychopharmacology Reports*. - 2021. - Vol. 41, N 3. - P. 379–384.

238.Thakore J.H. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. / J.H. Thakore, J.N. Mann, I. Vlahos [et al.] // *Int J Obes Relat Metab Disord*. - 2002. - N 26. - P. 137-141.

239.Thomas, N. Dissecting the syndrome of schizophrenia: Associations between symptomatology and hormone levels in women with schizophrenia / N. Thomas, C. Gurvich, A.-R. Hudaib [et al.] // *Psychiatry Research*. - 2019. - 112510.

240.Tominaga Y. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor / Tominaga, Y., Yokota, S., Tanaka, H. [et al.] // *U.S. Patent Application No. 13/388,913*. 2012.

241.Turangan, D. R. Differences of fasting blood glucose level in people with

schizophrenia between before and after getting aripiprazole treatment / D. R. Turangan, B. Loebis, S. M. Husada [et al.] // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. - 2019. - Vol. 7, N 16. - P. 2607-2611.

242.Whicher, C. A. The use of liraglutide 3.0 mg daily in the management of overweight and obesity in people with schizophrenia, schizoaffective disorder and first episode psychosis: Results of a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial / C. A. Whicher, H. C. Price, P. Phiri [et al.] // Diabetes, Obesity and Metabolism. - 2021. - Vol. 23, N 6. - P. 1262–1271.

243.Wojtyna, E. The Characteristics of Nicotine Addiction Among Patients with Schizophrenia / E. Wojtyna, A. Wiszniewicz // Mental Disorders-Theoretical and Empirical Perspectives. - 2013. - P. 289-307

244.Xu, H. Atypical antipsychotics-induced metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: a critical review / H. Xu, X. Zhuang // Neuropsychiatric Disease and Treatment. - 2019. - Vol. 15. - P. 2087-2099.

245.Yang, F. Prevalence and major risk factors of type 2 diabetes mellitus among adult psychiatric inpatients from 2005 to 2018 in Beijing, China: a longitudinal observational study / F. Yang, Q. Ma, J. Liu [et al.] // BMJ Open Diabetes Research & Care. - 2020. - Vol. 8, N 1. - e000996.

246.Yang, W. A meta-analysis of abnormal glucose metabolism in first-episode drug-naive schizophrenia / W. Yang, L. Zheng, L. B Zheng [et al.] // Psychiatria Danubina. - 2020. - Vol. 32, N1. - P. 46–54.

247.Yeung, E.Y.H. Correlation of Age and Metabolic Adverse Effects of Antipsychotics. / E.Y.H. Yeung, K. Buhagiar // Clinical Drug Investigation. - 2017. - Vol. 38, N 4. - P. 381–384.

248.Yevtushenko, O.O. Influence of 5-HT_{2C} receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia. / O.O. Yevtushenko, S.J. Cooper, R. O'Neill // Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. - 2008. - Vol. 192. - P. 424–428.

249.Yoca, G. A follow-up study of metabolic syndrome in schizophrenia / G. Yoca, A. E. Anıl Yağcıoğlu, N. Eni [et al.] // European Archives of Psychiatry and

Clinical Neuroscience. - 2019. - Vol. 270, N5. - P. 611-618.

250.Zareifopoulos N. Prevalence of Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Individuals Suffering from Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Systematic Review / N. Zareifopoulos, A. Bellou, A. Spiropoulou [et al.] // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - 2019. - Vol. 15, N 6. - P. 612-620.

251.Zhang, X. Glucose disturbances, cognitive deficits and white matter abnormalities in first-episode drug-naive schizophrenia / X. Zhang, M Yang, X. Du [et al.] // Molecular Psychiatry. - 2020. - Vol. 25, N 12. - P. 3220-3230

252.Zoungas, S. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. / S. Zoungas, J. Chalmers, T. Ninomiya // Diabetologia. - 2012. - Vol. 55, N 3. 636-643.

253.Zubov, A. Glibenclamide alters serotonin and dopamine levels in the rat striatum and hippocampus, reducing cognitive impairment/ A. Zubov, I. Ivleva, N. Pestereva [et al.] // Psychopharmacology. - 2022. - Vol. 239. - P. 2787–2798.