

На правах рукописи

Хамина Виктория Владимировна

**КЛИНИКО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
И АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Специальность:
14.01.06—«Психиатрия»

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
д и с с е р т а ц и и
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск—2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт психического здоровья (НИИ психического здоровья Томского НИМЦ).

Научный руководитель:

Корнетова Елена Георгиевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения эндогенных расстройств Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт психического здоровья.

Официальные оппоненты:

Шмуkler Александр Борисович, д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. П. Сербского» Минздрава России;

Овчинников Анатолий Александрович, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится ____ декабря 2020 г. в ____ час. на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 002.279.05 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу: 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4) и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (<http://tnimc.ru/>).

Автореферат разослан ____ ноября 2020 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 002.279.05, к.м.н.



О.Э. Перчаткина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Шизофрения является социально значимым заболеванием, которое характеризуется хроническим течением и приводит к инвалидизации пациентов в результате прогрессирования как непосредственно психических нарушений, так и развивающихся различных соматических осложнений и сочетанной патологии вследствие биологических и генетических факторов риска, имеющих у больных, а также связанных с проводимой терапией (Незнанов Н.Г. и др., 2020; Piotrowski P. et al., 2017). Из всех психических и поведенческих расстройств шизофрения – в наибольшей степени дорогостоящее по стоимости лечения и реабилитации, показателям нетрудоспособности и социальным затратам (Шмуклер А.Б., 2017; Jin H. et al., 2017). Актуальность изучения патогенеза формирования сочетанной патологии и осложнений при шизофрении обусловлена необходимостью разработки профилактических мероприятий и новых методов лекарственной и нелекарственной интервенции, направленных на предотвращение их развития (Чомский А.Н. и др., 2018; Bioque M. et al., 2018; Tumiel E. et al., 2019). Одним из наиболее частых сочетанных состояний, встречающихся при шизофрении и осложняющих её течение, является метаболический синдром (МС), а ведущее место среди причин смерти больных шизофренией занимают сердечно-сосудистые заболевания (Волков В.П., 2017).

МС – это патогенетически взаимосвязанная совокупность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежат врожденная или приобретенная инсулинорезистентность и сопровождающая её системная гиперинсулинемия. В структуру МС входят артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушение толерантности к глюкозе и риск развития сахарного диабета второго типа и сопутствующие этим состояниям гормональные и метаболические нарушения (Агабабян И.Р. и др., 2019). У пациентов с шизофренией МС является отягощающим фактором течения основного расстройства (Bioque M. et al., 2018).

В соответствии с недавним обзором и метаанализом практически треть больных шизофренией страдают МС (Mitchell A.J. et al., 2013), по данным российских исследований МС имеется у каждой второй женщины и каждого четвертого мужчины с шизофренией (Мартынихин И.А., 2009), а распространенность его составляет 35,5% (Незнанов Н.Г. и др., 2013).

К перечню причин формирования МС исследователи относят психопатологическую симптоматику шизофрении, высокий уровень стресса с гиперактивацией гипоталамо-гипофизарно-

надпочечникового пути, негативную симптоматику, ведущую к формированию неблагоприятных поведенческих паттернов, таких как гиподинамия, снижение инициативности в заботе о здоровье, злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами, неправильное питание, а также побочные эффекты терапии антипсихотическими препаратами (Горобец Л.Н., 2008; Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г., 2006; Mamakou V. et al., 2017; Abo Alrob O. et al., 2019; Pillinger T. et al., 2020).

Социальное функционирование пациентов с шизофренией и сопутствующим МС снижено (Пашковский В.Э. и др., 2017), однако влияние МС на адаптационные возможности изучено недостаточно. Больные шизофренией с сочетанным МС испытывают большую потребность в поддержке со стороны окружающих, а также медицинских и социальных служб (Medeiros-Ferreira L. et al., 2016).

Одним из основных признаков МС является абдоминальное ожирение, определяемое по окружности талии. Данный показатель – результат суммы висцерального и наружного (подкожного) ожирения. Известно, что преобладание висцерального ожирения ассоциировано с более тяжелым течением МС и более ранним развитием сердечно-сосудистых осложнений вследствие повышения инсулинорезистентности (Чумакова Г.А. и др., 2018). Повышение уровня висцеральной жировой ткани характерно и для пациентов с шизофренией, имеющих нормальный ИМТ, что, несомненно, затрудняет раннюю диагностику метаболических нарушений (Konarzewska B. et al., 2014). Показано, что некоторые составляющие МС имеют место и у пациентов с первым эпизодом болезни (Горобец Л.Н. и др., 2017). Следовательно, актуальным является поиск путей диагностики и превенции висцерального ожирения как одного из основных факторов, способствующих формированию МС.

В последнее время для оценки жировой компоненты состава тела всё чаще используется метод биоимпедансного анализа, что позволяет объективизировать результаты, уменьшая вероятность погрешности при измерении (Николаев Д.В. и др., 2009). Суть данного метода основана на измерении электрического сопротивления тканей тела, благодаря чему можно определить общий процент жировой ткани в организме и количество висцерального жира. Преимущества биоимпедансного анализа над рутинной антропометрией заключаются в возможности выявления пациентов, у которых окружность талии увеличена в большей степени за счет висцеральной жировой ткани, что является неблагоприятным прогностическим признаком развития сахарного диабета (Русакова Д.С. и др., 2012).

Большой вклад в развитие шизофрении вносят индивидуальные особенности конституции больного, изучение которых открывает возможности для раннего прогнозирования как течения самого заболевания (Корнетов Н.А., 2008), так, вероятно, и особенностей накопления и распределения жировой компоненты состава тела в процессе антипсихотической терапии. Как известно, на протяжении жизни пропорции костной компоненты остаются практически стабильными, а жировая подвержена изменчивости под действием внутренних и внешних факторов, включая клинические проявления шизофрении, а также вследствие длительного приема антипсихотиков. Исследования конституционально-морфологических особенностей пациентов в настоящее время ограничены контекстом течения шизофрении, а их роль в формировании сопутствующих нарушений в медицинской научной литературе не раскрыты.

Таким образом, актуальность настоящего исследования определяется необходимостью уточнения и конкретизации клинических паттернов и динамики течения шизофрении с сопутствующим МС, а также отсутствием исследований влияния вклада конституционально-морфологических факторов в развитие МС у пациентов с шизофренией и его влияния на адаптационные возможности больных.

Степень разработанности темы исследования. Изучение МС у пациентов с шизофренией является одной из актуальнейших тем современной психиатрии. Исследования последних лет направлены на изучение патогенетических взаимосвязей шизофрении и МС и путей его превенции (Nash A.I. et al., 2017; Henderson D.C. et al., 2015). Известно, что МС у пациентов с шизофренией представляет собой сложно поддающийся терапии комплекс факторов риска сердечно-сосудистых расстройств (Мазо Г.Э, Кибитов А.О., 2016), что связано с низкой степенью вовлеченности пациентов в лечение, низким комплаенсом и полипрагмазией (Дмитриева Е.Г., 2018). Профилактика и ранняя диагностика МС должны составлять основу терапевтических алгоритмов при назначении антипсихотических препаратов (Незнанов Н.Г. и др., 2014). В научной литературе отсутствуют доказательные данные о влиянии конституционально-морфологических характеристик пациентов на механизмы формирования МС. Поиск способов прогнозирования, основанных на клинических и антропометрических данных, представляет особый интерес. Кроме того, ограниченное количество публикаций посвящено изучению качества жизни и социального функционирования пациентов с сопутствующим МС, так же отсутствуют данные

о влиянии МС на адаптационные возможности больных (Морозова М.А., 2019). Современные научные исследования о влиянии антипсихотической терапии на жировую компоненту состава тела достаточно противоречивы. Учитывая частичную обратимость некоторых метаболических нарушений, мониторинг влияния антипсихотической терапии в процессе лечения шизофрении на жировую компоненту состава тела является перспективным направлением аналитического изучения.

Следовательно, научно обоснованным направлением является изучение клинико-конституциональных особенностей течения шизофрении у пациентов с сопутствующим МС и определение характеристик адаптационных возможностей данной группы больных. Это позволит внести вклад в разработку персонализированных алгоритмов терапии шизофрении.

Цель исследования: выявление клинико-конституциональных особенностей и адаптационных возможностей больных шизофренией с сопутствующим МС для создания вероятностной модели риска его развития на фоне антипсихотической терапии.

Задачи исследования. В соответствии с поставленной целью были выделены следующие задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости МС у пациентов с шизофренией.
2. Определить структуру и клиническую динамику психопатологических проявлений у больных шизофренией с сопутствующим МС.
3. Выявить конституционально-морфологические характеристики и особенности динамики жировой компоненты состава тела пациентов с шизофренией и сопутствующим МС в процессе антипсихотической терапии.
4. Установить адаптационные возможности больных шизофренией с сопутствующим МС.
5. Разработать вероятностную модель развития МС на фоне антипсихотической терапии шизофрении на основе клинико-конституциональных особенностей больных.

Научная новизна. Показано, что пациенты, имеющие сопутствующий МС, характеризуются большей степенью выраженности психопатологической симптоматики в момент поступления в психиатрический стационар, преимущественно за счет негативного компонента, при этом спустя 6 недель антипсихотической терапии у них отмечается меньшая редукция баллов по шкале PANSS, чем у больных без МС.

Впервые выявлены клинико-конституциональные (фенотипические) предикторы формирования МС у больных шизофренией как нежелательного явления антипсихотической терапии и развития висцерального ожирения с мониторингом показателей жировой компоненты состава тела с помощью биоимпедансного анализа и калиперометрии. Предиктором накопления жировой ткани и развития ожирения выступает гиперстенический конституционально-морфологический тип, а индекс Rees-Eysenk менее 100,5 отражает повышенный риск развития МС и может рассматриваться как фактор его развития на фоне антипсихотической терапии. Показана связь структурной костной компоненты состава тела с жировой компонентой у больных с гиперстеническим конституционально-морфологическим типом, установлено более интенсивное увеличение подкожной жировой ткани на фоне приема антипсихотической терапии.

Проведено изучение адаптационных возможностей пациентов с шизофренией и сопутствующим МС. У пациентов с МС выявлено преобладание относительно неблагоприятных типов (экстравертный и деструктивный) адаптационных возможностей, при этом субъективная самооценка адаптации остается высокой.

Разработана математическая модель прогноза развития МС на фоне антипсихотической терапии у больных шизофренией, в которую включены в качестве значимых параметров показатели возраста, а также конституционально-морфологические характеристики – индексы Rees-Eysenk и Tanner.

Практическая значимость. В результате выполненного исследования были получены информативные данные о факторах, повышающих вероятность развития МС у пациентов с шизофренией, что позволяет учитывать при выборе базисной антипсихотической терапии не только имеющиеся клинические показания к лечению, но и индивидуальную предрасположенность пациентов к метаболическим нарушениям. Учитывая потенциальную обратимость метаболических нарушений, выявление данных механизмов позволяет оптимизировать психофармакотерапию у пациентов с сопутствующим МС, что снижает расходы на дополнительную диагностику и лечение, связанные с осложнениями антипсихотической терапии. В свою очередь это позволяет психиатрической службе с большей эффективностью использовать персонализированную реабилитационную тактику и улучшить адаптационные возможности данной категории пациентов. Впервые продемонстрирована необходимость мониторинга жировой компоненты состава тела в процессе антипсихотической терапии с целью раннего вмешательства для снижения риска развития МС у больных шизофренией.

Получено два патента на изобретения: «Способ прогнозирования висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих терапию кветиапином» (№ 2659638), «Способ прогнозирования развития метаболического синдрома у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию» (№ 2703424). Разработано и издано пособие для врачей «Метаболический синдром у больных шизофренией в психиатрической практике».

Методология и методы исследования. Методология базировалась на использовании междисциплинарных методологических подходов, основанных на биопсихосоциальной модели (Engel G.L., 1980; Незнанов Н.Г. и др., 2020), исследованиях в области клинической антропологии (Корнетов Н.А., 2008) и адаптации при шизофрении (Семке А.В. и др., 2015). Для реализации цели и задач на базе отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ и ОГАУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница» сплошным методом обследована основная группа (150 человек) в возрасте от 18 до 60 лет с диагнозом шизофрения по МКБ-10. Пациенты были обследованы в динамике, с заполнением карты исследования больного и диагностических шкал. Группа контроля, состоящая из здоровых лиц (91 человек), обследована для определения границ конституционально-морфологических типов и типов соматической половой дифференциации.

Основная группа была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия МС в соответствии с критериями Международной Ассоциации Диабета (IDF). В сравниваемых подгруппах была произведена оценка жировой компоненты состава тела с мониторингом показателей в процессе антипсихотической терапии с помощью биоимпедансного анализа и калиперометрии, а также оценка конституционально-морфологических особенностей пациентов по методике В.В. Бунака. Биохимический анализ крови (липидный спектр, глюкоза) проводился на базе лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (заведующая лабораторией – профессор, д.м.н. С.А. Иванова). Для психометрической оценки клинических симптомов шизофрении использовалась шкала PANSS «Шкала регистрации продуктивной, негативной симптоматики и общепсихопатологических симптомов» (Kay S.R. et al., 1987; Мосолов С.Н., 2001). Проводилась оценка адаптационных возможностей пациентов (Логвинovich Г.В., Семке А.В., 1995), а также использовалась шкала самооценки социальной адаптации (SASS) (Bosc M. et al., 1997; Popp B.S. et al., 2014).

Основные методы исследования, использованные в исследовании: клинико-психопатологический, клинико-динамический, клинико-катамнестический, клинико-терапевтический, психометрический, антропометрический и статистический.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клинический полиморфизм шизофрении с сопутствующим метаболическим синдромом представлен большей выраженностью психопатологических симптомов, в основном за счет негативного компонента.
2. Соматотипологической основой шизофрении с сопутствующим МС на фоне антипсихотической терапии является гиперстенический конституционально-морфологический тип.
3. У больных шизофренией с метаболическим синдромом отмечаются относительно неблагоприятные типы социальной адаптации.
4. Основу прогностической модели развития МС у пациентов с шизофренией, получающих антипсихотическую терапию, составляют возраст, а также индексы Rees-Eysenk и Tanner, определяющие ключевые конституционально-морфологические особенности.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность представленных результатов исследования основана на достаточном размере выборок, использовании современных методов обследования пациентов и адекватной методологии статистической обработки данных.

Результаты проведенного исследования представлены на XIV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (Томск, 2017), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Коморбидность и клиническая антропология: от интегративности к персонифицированности» (Томск, 2018), IV Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии» (Томск, 2018), Всероссийском конгрессе молодых ученых в области психического здоровья «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (Томск, 2018), VI Ежегодном психиатрическом форуме с научно-практической конференцией «Вопросы современной психиатрии, наркологии и психотерапии: от клиники к лечению» (Москва, 2018), тридцать первом конгрессе European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) (Barcelona, Spain, 2018), XVII Европейском конгрессе Европейской психиатрической организации (Warsaw, Poland, 2019), конкурсе молодых ученых

и специалистов «Научный потенциал НИИ психического здоровья» (Томск, 2019), XIV Всероссийской Школе молодых психиатров (Суздаль, 2019), XVIII виртуальном Европейском конгрессе Европейской психиатрической организации (2020).

Исследование поддержано грантом РФ № 18-15-00011 «Шизофрения, сочетанная с метаболическим синдромом: клинко-конституциональные факторы и молекулярные маркеры» (2018-2020 гг.).

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 24 работы, в том числе 9 статей в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, включая издания, индексируемые в базах цитирования Scopus и Web of Science, 1 пособие для врачей, получено 2 патента на изобретение.

Внедрение результатов исследования в практику. Полученные результаты диссертационного исследования включены в программы обучения ординаторов и аспирантов НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, внедрены в лечебный и реабилитационный процессы отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, внедрены в учебные программы для студентов и ординаторов кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 177 страницах машинописного текста. Включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования, заключение, практические рекомендации, выводы, список литературы и приложения. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 4 рисунками. Список литературы содержит 215 источников, из которых 89 отечественных и 126 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. На базе отделения эндогенных расстройств Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт психического здоровья было проведено клинко-психопатологическое, клинко-динамическое и антропометрическое обследование 150 пациентов с диагнозом шизофрении, из них 80 (53,3%) мужчин и 70 (46,7%) женщин. Все пациенты выборки (основная группа) были разделены на две подгруппы – с сопутствующим МС и без МС. Для данного разделения использовались критерии Международной Ассоциации Диабета (IDF).

Костная компонента состава тела оценивалась по методике В.В. Бунака (1941), принятой в НИИ антропологии им. Д.Н. Анучина и модифицированной В.П. Чтецовым (1978) с расчетом интегральных конституционально-морфологических индексов. Проводилось исследование жировой компоненты состава тела в двух точках: на момент поступления в стационар и повторно спустя 6 недель антипсихотической терапии при помощи биоимпедансного анализа и калиперометрии.

Оценка адаптационных возможностей пациентов проводилась с учетом длительности течения болезни, особенностей клинической динамики, социального статуса с помощью методики Е.Д. Красик и Г.В. Логвинович (1991) с определением типа компенсаторно-приспособительной защиты. Субъективный компонент социальной адаптации исследовался при помощи Шкалы самооценки социальной адаптации (SASS) (Bosc M. et al., 1997), которая в том числе апробирована в исследованиях шизофрении (Porr B.S. et al., 2014).

Группа контроля состояла из практически здоровых (91 человек, из них 45 мужчин – 50% и 46 женщин – 100%). Медиана возраста здоровых индивидов составила 38,7 [28; 50] года и соответствовала медиане возраста пациентов основной группы. Группа контроля использовалась для вычисления нормативных границ конституционально-морфологических типов.

Все пациенты основной группы и группы контроля были обследованы лично. Проведение исследования базировалось на принципах биомедицинской этики: информированном согласии с аспектами исследования и партнерстве.

В зависимости от поставленных задач при выполнении исследования нами использовались следующие статистические методы: непараметрический U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок, критерий Хи-квадрат Пирсона, ранговый H-критерий Краскала-Уоллиса, а также вычислялись значения медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Для независимых выборок с целью расчета их однородности был использован точный тест (критерий) Фишера (F). Для расчета предикторов развития МС был использован ROC-анализ. Для построения вероятностной модели прогноза риска развития МС применялся метод однофакторной логистической регрессии. Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета программ для ПК «Statistica» (версия 10.0).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность МС среди пациентов с шизофренией составила 42%. Такая величина показателя соответствует большинству результатов аналогичных исследований (Незнанов Н.Г. и др., 2013; Mitchell A.J. et al., 2013; Abou Kassm S. et al., 2019; Naderyan Fe'li S. et al., 2019). Таким образом, полученные сведения отражают высокую частоту встречаемости МС среди пациентов с шизофренией.

Подгруппа пациентов с шизофренией и сопутствующим МС статистически отличалась от подгруппы без МС по следующим критериям: пациенты с МС были статистически значимо старше по возрасту, чем пациенты с отсутствием МС, медиана возраста составила 40 [33; 52] лет в подгруппе с МС против 34 [27; 43] лет в подгруппе без МС ($p=0,0008$); пациенты с МС имели большую длительность течения шизофрении: 16 [10; 22] против 10 [4; 20] лет у пациентов без МС ($p=0,0049$); длительность приема базисной терапии антипсихотическими препаратами имела статистически значимые различия ($p=0,0054$): у больных шизофренией с МС она была больше составила 15 [9; 22] лет, у пациентов с шизофренией без МС – 10 [4; 19] лет (табл. 1).

Таблица 1 – Длительность болезни, возраст манифестации заболевания и длительность базовой терапии антипсихотиками в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующего МС (Me [Q1; Q3])

Показатели в годах	Пациенты с МС	Пациенты без МС	p – уровень значимости
Длительность заболевания	16 [10; 22]	10 [4; 20]	0,0049*
Возраст манифестации	25 [19; 30]	22 [18; 26]	0,059
Длительность базовой терапии	15 [9; 22]	10 [4; 19]	0,0054*

Примечание: * – статистически значимый уровень $p<0,05$.

Клиническая динамика шизофрении, сопровождающейся метаболическим синдромом на фоне антипсихотической терапии. Следующим этапом явилось проведение анализа клинко-психопатологических особенностей пациентов с шизофренией, который показал, что в преобладающем большинстве случаев ($n=78$, 52%) ведущим выступал галлюцинаторно-параноидный синдром, в том числе 36 больных (24,0%) имели сопутствующий МС, а 42 пациента (28,37%) были без МС. У 41 пациента (27,3%) ведущим выступал апатико-абулический синдром, из них 16 больных (10,7%) имели сопутствующий МС, 25 пациентов (16,7%) были без МС. У 31 пациента (20,7%) ведущим являлся псевдоневротический

синдром, включая 12 больных (8%) с сопутствующим МС и 19 пациентов (12,7%) без МС. Статистически значимых различий между подгруппами больных шизофренией с наличием/отсутствием МС обнаружено не было. Однако в процессе клинико-психопатологического обследования выявлено, что пациенты с МС имели большую выраженность апатико-абулической симптоматики.

Психометрический анализ динамики психического состояния пациентов в процессе антипсихотической терапии проводился при помощи шкалы PANSS. Выявлены статистически значимые различия в подгруппах пациентов с шизофренией и наличием/отсутствием МС: по количеству баллов по шкалам позитивных симптомов спустя 6 недель терапии ($p=0,0278$), по количеству баллов по шкалам негативных симптомов как при первичном осмотре, так и после терапии ($p=0,0170$ и $p=0,0459$ соответственно). Общий балл по шкале PANSS в подгруппах пациентов с шизофренией и наличием/отсутствием МС статистически значимо отличался только на момент первичного осмотра ($p=0,0078$), при этом тяжесть состояния в подгруппе пациентов с МС в психометрическом выражении была выше, чем у пациентов без сопутствующего МС (102 [92; 109] балла против 94 [82; 104] баллов). При этом у пациентов с шизофренией и наличием МС отмечалась меньшая редукция количества баллов по всем шкалам спустя 6 недель терапии (табл. 2).

Таблица 2 – Сравнительная динамика психического состояния пациентов в процессе антипсихотической терапии по шкале PANSS в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующего МС

PANSS	Пациенты с МС Me [Q1; Q3]	Пациенты без МС Me [Q1; Q3]	р – уровень значимости
Позитивные симптомы 1	20 [17; 25]	19 [14; 22]	0,0582
Позитивные симптомы 2	12,5 [10; 16]	10 [9; 14]	0,0278*
Негативные симптомы 1	27 [23; 31]	25 [21; 28]	0,0170*
Негативные симптомы 2	20 [17; 25]	18 [14; 22]	0,0459*
Общие психопатологические симптомы 1	52 [44; 56]	48 [42; 54]	0,0842
Общие психопатологические симптомы 2	37 [27; 44]	33,5 [25; 42]	0,5503
Общий балл 1	102 [92; 109]	94 [82; 104]	0,0078*
Общий балл 2	74,5 [57; 81]	63,5 [52; 81]	0,1227

Примечание: р – уровень статистической значимости; * – статистически значимый уровень $p<0,05$; 1 – показатели первичного обследования на момент госпитализации; 2 – показатели повторного обследования через 6 недель антипсихотической терапии.

Конституционально-морфологические особенности больных шизофренией с сопутствующим МС. Проведенный анализ антропометрических данных позволил выявить статистически значимую большую частоту встречаемости гиперстенического конституционально-морфологического типа в подгруппе пациентов с шизофренией и наличием МС по сравнению с больными шизофренией без МС ($p=0,018$). В то время как астенический конституционально-морфологический тип в подгруппе пациентов с шизофренией и наличием МС, напротив, встречался статистически значимо реже ($p<0,001$), чем у пациентов без сопутствующего МС – 7 (11,11%) против 32 (36,78%) (табл. 3).

Таблица 3 – Распределение конституционально-морфологических типов у пациентов в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующего МС

Конституционально-морфологический тип	Пациенты с МС абс. (%)	Пациенты без МС абс. (%)	Угловое преобразование Фишера
Астенический тип	7 (11,1%)	32 (36,8%)	$p<0,001^*$
Мезостенический тип	35 (55,6%)	39 (44,8%)	0,098
Гиперстенический тип	21 (33,3%)	16 (18,4%)	0,018*
Итого:	63	87	–

Примечание: * – статистически значимый уровень $p<0,05$.

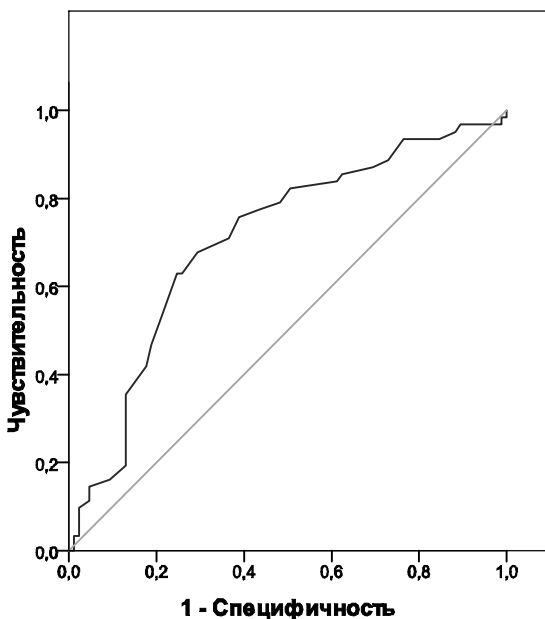
Гинекоморфная соматическая половая дифференциация среди пациентов с шизофренией и МС обнаружена статистически значимо реже ($p=0,041$) в сравнении с пациентами без МС – 3 (4,76%) против 11 (12,64%) (табл. 4).

Таблица 4 – Распределение типов соматической половой дифференциации у пациентов в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующего МС

Тип соматической половой дифференциации	Пациенты с МС абс. (%)	Пациенты без МС абс. (%)	Угловое преобразование Фишера
Гинекоморфная соматическая половая дифференциация	3 (4,7%)	11 (12,6%)	0,041*
Мезоморфная соматическая половая дифференциация	19 (30,2%)	27 (31%)	$p>0,1$
Андроморфная соматическая половая дифференциация	41 (65,1%)	49 (56,4%)	$p>0,1$
Итого:	63	87	–

Примечание: * – статистически значимый уровень $p<0,05$.

Для определения диагностической эффективности индекса Rees-Eysenk, как прогностического фактора развития МС, проводился ROC-анализ. По его результатам выявлено, что значение индекса Rees-Eysenk менее 100,5 показывает повышенный риск развития МС и может использоваться как предиктор его развития на фоне антипсихотической терапии (рис. 1).



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 1 – ROC-кривая «метаболический синдром – индекс Rees-Eysenk».

Выявлены связи костной и жировой компоненты состава тела у пациентов с шизофренией в зависимости от наличия/отсутствия МС. Результаты оценки динамики жировой компоненты состава тела пациентов с МС и без МС показали, что больные с гиперстеническим конституционально-морфологическим типом в сравнении с пациентами с другими конституционально-морфологическими типами наиболее подвержены интенсивному накоплению подкожного жира на фоне антипсихотической терапии, причем как пациенты с МС, так и без него ($p=0,002$). При этом наиболее высокие показатели уровня висцерального ($p=0,451$) и подкожного жира

($p=0,0003$) наблюдались у пациентов с андроморфной соматической половой дифференциацией, что может выступать фактором, предрасполагающим к развитию ожирения.

Учитывая литературные данные о высоком влиянии базисной терапии антипсихотическими препаратами на вес тела больных и вероятность развития МС, была проведена оценка динамики жировой компоненты состава тела в зависимости от принимаемого антипсихотического препарата. У пациентов с шизофренией без МС в течение 6 недель антипсихотической терапии как атипичными, так и конвенциональными антипсихотиками отмечено выраженное повышение всех показателей жировой компоненты состава тела (общего количества жировой ткани, подкожного жира и висцеральной жировой ткани, ИМТ). Одновременно с этим у пациентов с шизофренией и наличием МС за 6 недель терапии наблюдалось только значительное повышение подкожного жира и окружности талии. Таким образом, как при приеме атипичных, так и конвенциональных антипсихотиков у пациентов с шизофренией без МС за относительно короткий период терапии (6 недель) отмечается нарастание всех показателей жировой компоненты (общего содержания жировой ткани, висцерального и подкожного жира, ИМТ), что является важным аргументом, подтверждающим необходимость тщательного подбора антипсихотической терапии с первых дней проведения психофармакотерапии для минимизации рисков развития МС.

Адаптационные возможности больных шизофренией с сопутствующим МС. Проведена комплексная оценка адаптационных возможностей у пациентов с шизофренией в зависимости от наличия/отсутствия МС. В результате оценки социального статуса было установлено, что среди пациентов с МС только 10 (15,9%) человек имели постоянную работу и заработок, 6 (9,5%) были безработными, подавляющее большинство 47 (74,6%) больных имело установленную группу инвалидности. Среди пациентов без МС работали 26 (30,8%) больных, 17 (19,5%) были безработными, половина больных 44 (50,5%) имели установленную группу инвалидности. По социальному статусу между подгруппами была обнаружена статистически значимая разница ($p=0,0119$). Оценка адаптационных возможностей показала, что у больных шизофренией с сопутствующим МС преобладают относительно неблагоприятные типы (экстравертный и деструктивный) социальной адаптации ($p<0,05$) (рис. 2).

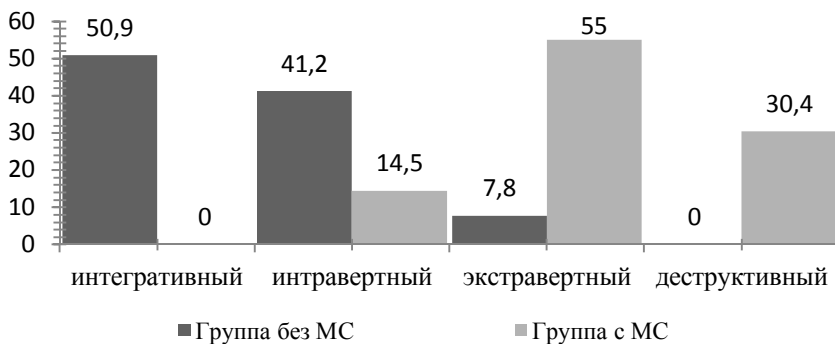


Рисунок 2 – Типы социальной адаптации у пациентов с шизофренией с отсутствием/наличием МС (* – $p < 0,05$).

В подгруппе пациентов с шизофренией без МС длительность заболевания ($p=0,041$), значения по шкалам общих психопатологических симптомов по PANSS ($p=0,047$), а также общий балл по PANSS ($p=0,044$) среди пациентов с неблагоприятными типами социальной адаптации статистически значимо были выше таковых значений по сравнению с пациентами с благоприятными типами социальной адаптации. Установлено, что субъективная самооценка адаптационных возможностей по шкале SASS у пациентов с шизофренией и МС является статистически значимо относительно более высокой ($p=0,03914$), чем самооценка своих адаптационных возможностей у пациентов без сопутствующего МС.

Прогностическая модель развития метаболического синдрома у больных шизофренией. Учитывая выявленные конституционально-морфологические особенности пациентов с шизофренией и сопутствующим МС, был проведен регрессионный однофакторный анализ с целью оценки влияния данных особенностей на риск развития МС. В результате была создана многофакторная регрессионная модель прогнозирования риска развития МС на основании конституционально-морфологических особенностей, позволяющая вычислить вероятность принадлежности обследуемого пациента с шизофренией к подгруппе «с МС» или «без МС». В модель в качестве значимых факторов были включены возраст пациента и индексы Rees-Eysenck и Tanner.

Вероятность рассчитывается по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Y}}, \text{ где}$$

$$Y = 0,059a + 0,052b - 0,045c - 2,789$$

Условные обозначения: a – возраст; b – индекс Таннер; c – индекс Rees-Eysenk.

Вероятность $p > 0,5$ означает наличие МС, $p < 0,5$ – его отсутствие.

Чувствительность прогностической модели составила 60,6%, специфичность модели – 81,6%.

Использование модели позволит определить наиболее оптимальную тактику терапии шизофрении, выбор антипсихотического препарата в зависимости от выявленного риска развития МС, а также спектр дополнительных рекомендаций к лечению, таких как модификация образа жизни и рациона питания.

Таким образом, описанные клинические и конституционально-морфологические особенности пациентов с шизофренией и сопутствующим МС, предложенный способ прогнозирования МС на основе определения индекса Rees-Eysenk, математическая вероятностная модель прогноза риска формирования МС, а также изученные адаптационные возможности могут составить основу персонализированных лечебно-реабилитационных программ для больных шизофренией, что в свою очередь повысит качество оказываемой медицинской помощи. Внедрение разработанных методик в практическую деятельность врачей-психиатров в лечение пациентов с шизофренией позволит оптимизировать комплексную психофармакотерапию на основе мультидисциплинарного подхода (совместно с врачами общего профиля).

ВЫВОДЫ:

1. Распространенность метаболического синдрома у пациентов с шизофренией на фоне антипсихотической терапии составила 42%.

2. Пациенты с шизофренией и сопутствующим метаболическим синдромом были значимо старше по возрасту, характеризовались большей продолжительностью болезни и большей длительностью приема антипсихотической терапии по сравнению с пациентами с шизофренией и отсутствием метаболического синдрома.

3. Клинические особенности шизофрении у пациентов с метаболическим синдромом заключались в большей выраженности психопатологической симптоматики, зарегистрированной по PANSS, в момент поступления в стационар, преимущественно за счет негативного компонента, при этом спустя 6 недель антипсихотической терапии у них отмечалась меньшая редукция баллов по данной шкале, чем у больных без метаболического синдрома.

4. Конституционально-морфологические особенности больных шизофренией могут рассматриваться в качестве предикторов развития метаболического синдрома на фоне антипсихотической терапии:

4.1. Установлена статистически значимо более высокая частота встречаемости гиперстенического конституционально-морфологического типа у пациентов с шизофренией и сопутствующим метаболическим синдромом по сравнению с больными шизофренией без метаболического синдрома.

4.2. Значение индекса Rees-Eysenk менее 100,5 свидетельствует о повышенном риске развития метаболического синдрома.

5. Выявлены следующие особенности динамики жировой компоненты состава тела в процессе 6 недель антипсихотической терапии у больных шизофренией:

5.1. У пациентов с шизофренией без метаболического синдрома, получающих как атипичные, так и конвенциональные антипсихотики отмечено выраженное повышение всех показателей жировой компоненты состава тела (общего количества жировой ткани, подкожного и висцерального жира); у пациентов с шизофренией и сопутствующим метаболическим синдромом наблюдалось только значительное повышение подкожного жира и окружности талии.

5.2. Пациенты с гиперстеническим конституционально-морфологическим типом и андроморфной соматической половой дифференциацией независимо от наличия метаболического синдрома в сравнении с пациентами с другими типами телосложения статистически значимо были более подвержены интенсивному накоплению подкожной жировой ткани.

6. У больных шизофренией с сопутствующим метаболическим синдромом выявлено статистически значимое преобладание относительно неблагоприятных типов (экстравертный и деструктивный) адаптационных возможностей.

7. Прогностическими факторами риска формирования метаболического синдрома в процессе антипсихотической терапии на основании многофакторной математической регрессионной модели прогнозирования риска развития метаболического синдрома явились возраст пациента и индексы Rees-Eysenk и Tanner.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Использовать антропометрическое обследование пациентов с шизофренией с целью определения риска развития МС в процессе проводимой фармакотерапии.
2. При определении фармакотерапевтической тактики в отношении пациентов с шизофренией использовать персонализированный подход на основе предложенной математической вероятностной модели прогноза риска развития МС: при высокой риске развития МС отдавать предпочтение препаратам с относительно низкой вероятностью развития метаболических побочных эффектов (арипипразол, карипразин, луразидон, зипразидон) и избегать назначения препаратов, часто вызывающих увеличение веса и провоцирующих метаболические нарушения (оланзапин, клозапин).
3. В процессе психофармакотерапии шизофрении проводить мониторинг жировой компоненты состава тела и использовать в программах комплексной системной терапии психообразовательное обучение в плане развития нежелательных явлений, в том числе метаболических.
4. Проводить оценку адаптационных возможностей больных шизофренией в процессе реабилитационных мероприятий с целью улучшения их эффективности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пат. 2703424 РФ. Способ прогнозирования развития метаболического синдрома у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию / Корнетова Е.Г., Дубровская В.В., Корнетов А.Н., Меднова И.А., Аржаник М.Б., Семке А.В., Иванова С.А., Бохан Н.А.; – №2018144761; заявл. 17.12.2018; опубл. 16.10.2019, Бюл. №29.
2. Пат. 2659638 РФ. Способ прогнозирования развития висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих терапию кветиапином / Корнетова Е.Г., Корнетов А.Н., Дмитриева Е.Г., Дубровская В.В., Семке А.В., Иванова С.А., Гончарова А.А.; – №2017127655; заявл. 01.08.2017; опубл. 03.07.2018, Бюл. № 19.
3. Дубровская, В.В. Прогнозирование развития метаболического синдрома у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию / В.В. Дубровская, Е.Г. Корнетова // Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств: Материалы Международного конгресса (Санкт-Петербург, 17–18 октября 2019 г.). – СПб., 2019. – С. 32.
4. Тяжесть и динамика симптомов на фоне антипсихотической терапии у больных шизофренией с сопутствующим метаболическим синдромом / В.В. Дубровская // Суздаль-2019: Материалы XIV Юбилейной Всероссийской Школы молодых психиатров (Суздаль, 17–22 апреля 2019 г.). – Суздаль, 2019. – С.114–116.
5. Персонализированная терапия больных шизофренией с сопутствующим метаболическим синдромом / В.В. Дубровская, Ю.Л. Мальцева // Психическое здоровье семьи в современном мире: Сборник тезисов III Российской конференции с международным участием (Томск, 24–25 октября 2019 г.) / под ред. Н.А. Бохана, А.В. Семке, Е.В. Гуткевич. – Томск: Отдел полиграфии Томского ЦНТИ, 2019. – С. 109–111.
6. Опыт применения неинвазивной биоимпедансометрии для оценки изменений жировой компоненты состава тела больных шизофренией в ходе антипсихотической терапии / В.В. Дубровская, Е.Г. Корнетова, Ф.Ф. Микилев, Е.Г. Дмитриева, Ю.Л. Мальцева, А.Н. Корнетов, А.В. Семке // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2017. – № 1. – С. 10–14.
7. Меднова, И.А. Состояние липидного обмена у больных шизофренией получающих антипсихотическую терапию / И.А. Меднова, А.С. Бойко, В.В. Дубровская // Перспективы развития фундаментальных наук: Сборник трудов XVI международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Томск, 23–26 апреля 2019 г.). В 7 томах. Т. 4. Биология и фундаментальная медицина / под ред. И.А. Курзиной, Г.А. Вороновой. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2019. – С. 83–85.

8. Количественная оценка жировой компоненты состава тела при помощи неинвазивной биоимпедансометрии у пациентов с шизофренией / В.В. Дубровская, А.В. Семке, Е.Г. Корнетова, Ю.Л. Мальцева // Современные проблемы психиатрии и наркологии: Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 90-летию кафедры психиатрии и медицинской психологии Иркутского государственного медицинского университета, 85-летию со дня рождения профессора А.С. Боброва и 35-летию кафедры психиатрии и наркологии Иркутской государственной академии последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Иркутск, 21–22 сентября 2017 г.) / Под ред. В.С. Собенникова, О.П. Ворсиной, О.В. Петрунько. – Иркутск: ИНЦХТ, 2016. – С. 16–18.
9. Метаболический синдром у больных шизофренией в психиатрической практике: Пособие для врачей / Е.Г. Корнетова, И.А. Меднова, В.В. Дубровская, А.С. Бойко, С.А. Иванова, А.В. Семке. – Томск, 2018. – 32 с.
10. Динамика клинико-социальных и клинико-иммунологических показателей больных шизофренией в процессе антипсихотической терапии / Е.Г. Корнетова, О.А. Лобачева, Е.О. Шахрай, В.В. Дубровская, Е.Г. Дмитриева, А.Н. Корнетов, В.Н. Петрова, А.В. Семке // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2017. – № 2. – С. 21–25.
11. Биохимические показатели липидного и углеводного обменов у больных шизофренией / И.А. Меднова, Л.В. Гертнер, В.В. Дубровская, Т.М. Суханова, А.С. Бойко // Омский психиатрический журнал. – 2018. – № 2. – С. 13–16.
12. Клиническая динамика и социальная адаптация у пациентов с шизофренией и с сопутствующим метаболическим синдромом / В.В. Дубровская, Е.Г. Корнетова, А.В. Семке, С.А. Иванова, М.Б. Аржаник, Н.Э. Головаха // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – №2. – С. 17–21.
13. Суицидальное поведение больных шизофренией с метаболическим синдромом / Е.Г. Корнетова, Е.Г. Дмитриева, В.В. Дубровская, И.А. Меднова, А.А. Гончарова, А.Н. Корнетов, А.В. Семке, С.А. Иванова, Н.А. Бохан // Суицидология. – 2019. – Т. 10(2). – С. 92–98.
14. Морфотипический предиктор развития висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию / Е.Г. Корнетова, В.В. Дубровская, А.Н. Корнетов, О.А. Лобачева, С.А. Иванова, А.В. Семке // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17. – №4. – С. 54–64.
15. Хамина, В.В. Особенности адаптационных возможностей у больных шизофренией с сопутствующим метаболическим синдромом / В.В. Хамина // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2020. – №3. – С. 51–56.

16. Висцеральное ожирение у пациентов с шизофренией и сопутствующим метаболическим синдромом, получающих антипсихотическую терапию / В.В. Дубровская, Е.Г. Корнетова, И.А. Меднова, Е.Г., Е.В. Лебедева, А.Н. Корнетов, А.В. Семке // Психическое здоровье. – 2019. – №. 12. – С. 10.
17. Effects of antipsychotic therapy on lipid and carbohydrate metabolism of schizophrenic patients / I. Mednova, A. Boiko, V. Dubrovskaya, E. Kornetova // Abstracts of the 31st ECNP Congress, 6–9 October 2018, Barcelona, Spain. European Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 29. – Suppl. 1. – P. 585–586.
18. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving atypical antipsychotics / E. Kornetova, A. Kornetov, V. Dubrovskaya, M. Arzhanik, S. Ivanova // Abstracts of the 27th European Congress of Psychiatry, 6–9 April 2019, Warsaw, Poland. European Psychiatry. – 2019. – Vol. 565. – P. 378.
19. Prediction of visceral obesity in schizophrenic patients under therapy with antipsychotics / E. Kornetova, A. Kornetov, V. Dubrovskaya, O. Lobacheva // Abstracts of the 31st ECNP Congress, 6–9 October 2018, Barcelona, Spain. European Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 29. – Suppl. 1. – P. 418–419.
20. Dubrovskaya, V. The severity and dynamics of symptoms on the background of antipsychotic therapy in patients with schizophrenia with associated metabolic syndrome / V. Dubrovskaya, E. Kornetova // Abstracts of the 27th European Congress of Psychiatry, 2019, Warsaw, Poland. European Psychiatry. – 2019. – Vol. 565. – P. 822.
21. Dubrovskaya, V. Prognosis for the development of metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving antipsychotic therapy / V. Dubrovskaya, E. Kornetova // Abstracts of the The 28h European Congress of Psychiatry (EPA). European Psychiatry. – 2020. – Vol. 63(S1). – P: S237.
22. Suicidal behaviour in patients with schizophrenia in combination with metabolic syndrome / E. Kornetova, A. Kornetov, V. Dubrovskaya, E. Dmitrieva // Abstracts of the The 28th European Congress of Psychiatry (EPA). European Psychiatry. – 2020. – Vol. 63(S1). – P: S237.
23. **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, V.V. Dubrovskaya, A.S. Boiko, N.A. Bokhan, A.J. M. Loonen, S.A. Ivanova // Frontiers in psychiatry. – 2019. – Vol. 10. – A.803.**
24. **Body fat parameters, glucose and lipid profiles, and thyroid hormone levels in schizophrenia patients with or without metabolic syndrome / E.G. Kornetova, A.N. Kornetov, I.A. Mednova, O.A. Lobacheva, V.I. Gerasimova, V.V. Dubrovskaya, I.V. Tolmachev, A.V. Semke, A.J.M. Loonen, N.A. Bokhan, S.A. Ivanova // Diagnostics. – 2020. – Vol. 10, №9. – A.683.**