На правах рукописи

МЕДНОВА
Ирина Андреевна

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛОМНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Специальности:
14.01.06–«Психиатрия»,
14.03.03–«Патологическая физиология»

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).

Научные руководители:

Корнетова Елена Георгиевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ;

Иванова Светлана Александровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Официальные оппоненты:

Мазо Галина Элевна, д-р мед. наук, руководитель отделения эндокринологической психиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.М. Бехтерева» (Санкт-Петербург);

Акбашева Ольга Евгеньевна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск).

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва).

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 представляет собой хроническое прогредиентное заболевание, с медианой болезненности в мире в каждый момент времени на уровне 3,3–4,6 на 1000 человек населения, сопровождающееся длительными госпитализациями, высокой частотой соматических осложнений, часто приводящее к инвалидизации, что влечет за собой высокие медицинские и социальные издержки общества (Дмитриева Т.Б. и др., 2012; Семке А.В. и др. 2015; Хритинин Д.Ф. и др., 2012; Шмуклер А.Б., 2017). Одним из наиболее часто встречающихся соматических состояний, возникающим на фоне лечения шизофрении, является метаболический синдром (МС) (Алфимов П.В. и др., 2014). Его распространенность в этнически русской популяции людей, не страдающих психическими заболеваниями, согласно критериям, предложенным Международной Федерацией диабета (International Diabetes Federation, IDF), составила 21,5% (Konradi A.O. et al., 2011). В то же время в популяции больных шизофренией она достигает по разным данным от 3,3% (у пациентов с первым эпизодом) до 68%, что объясняет высокую частоту смертности от кардиологических заболеваний у данных пациентов (Papanastasiou E. et al., 2013; Mitchell A.J. et al., 2013; Chadda R.K. et al., 2013; Fernández Guijarro S. et al., 2020). МС при шизофрении представляет собой сложный комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, роль в развитии которого отводится множеству факторов: генетическая предрасположенность, поведенческие особенности (гиподинамия, неправильное питание, склонность к чрезмерному употреблению алкоголя и психоактивных веществ, курение и т.д.), хроническое воспаление, нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, побочные эффекты антипсихотической терапии, а также собственно психопатологический процесс (Озорнин А.С. и др., 2013; Кибитов А.О., Мазо Г.Э., 2018; Ho C.S.H. et al., 2014; Saatcioglu O. et al., 2016). При этом, патофизиологические аспекты МС у больных шизофренией остаются недостаточно изученными. Развитие метаболических нарушений у больных шизофренией осложняет течение основного заболевания, усиливая выраженность негативных, когнитивных и аффективных симптомов, приводит к дополнительной социальной стигматизации пациентов, ухудшает качество их жизни, является причиной отказа пациентов от проводимой терапии и вызывает необходимость привлечения к ведению больных специалистов соматического профиля (Алфимов П.В. и др., 2014; Padmavati R. et al., 2016). Однако МС потенциально обратим, в связи с чем необходима своевременная профилактика, диагностика и коррекция данного состояния с целью снижения его проявлений и осложнений (Беспалова И.Д., 2016).

Степень разработанности темы исследования. Частота встречаемости МС у больных параноидной шизофренией по данным Н.Г. Незнанова и др. (2013) составляет 36,2%. Одним из факторов, влияющим на распространенность МС, является длительность шизофрении (Mitchell A.J. et al., 2013). Данные о связи МС с клиническими особенностями шизофрении, полом и социальными характеристиками достаточно противоречивы (Mitchell A.J. et al., 2013; de Caluwé L. et al., 2019; Tzeng W.C. et al., 2020). Влияние антипсихотической терапии на развитие метаболических нарушений у пациентов с шизофренией неоспоримо (Горобец Л.Н. и др., 2019; Мазо Г.Э., Кибитов А.О., 2017; Pillinger T. et al., 2020). При этом метаболические побочные эффекты, в частности изменения в метаболизме глю-

козы и липидов, проявляются спустя 2 недели лечения антипсихотическими препаратами и достигают максимума через три месяца (Chadda R.K. et al., 2013). Вместе с тем, имеющиеся исследования не рассматривают целостно весь комплекс социально-демографических, клинико-динамических и клинико-терапевтических факторов, сопровождающих развитие МС.

Основной вклад в формирование метаболических нарушений при шизофрении вносят патологические изменения в липидном спектре больных: снижение холестерина-липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и повышение уровня триглицеридов (ТГ) (Mitchel A.J. et al., 2013; Vancampfort D. et al., 2015). Аполипопротеины (Апо) являются основным составляющим белковым компонентом липопротеинов. Содержание подклассов определенных аполипопротеинов служит маркерами сердечно-сосудистых заболеваний и МС (Savinova O.V. et al., 2014). С другой стороны, у пациентов с параноидной шизофренией зарегистрирован дисбаланс АпоА1, АпоА2, АпоС2 и АпоЕ (Alekseeva I.V. et al., 2017; Sabherwal S. et al., 2016; Santa C. et al., 2017). Однако в литературе отсутствуют данные, характеризующие спектр аполипопротеинов у больных шизофренией с сопутствующими метаболическими нарушениями, в частности с МС.

В последние годы активное развитие получили метаболомные исследования, основанные на изучении содержания низкомолекулярных веществ в биологических жидкостях, которые, по мнению ряда авторов, обладают значительным потенциалом для понимания биохимических и молекулярных основ психических и нейродегенеративных заболеваний (Li C. et al., 2018; Pedrini M. et al., 2019), а также МС, сахарного диабета (СД) 2 типа и заболеваний сердечно-сосудистой системы (Гончаров Н.В. и др., 2015; Bene J. et al., 2013; Dambrova M. et al., 2015; Sun L. et al., 2016; Rizza S. et al., 2014). Ацилкарнитины и аминокислоты представляют собой низкомолекулярные метаболиты, являющиеся одним из объектов изучения целевой метаболомики (Pedrini M. et al., 2019). Ацилкарнитины являются промежуточными продуктами окисления жирных кислот, входящих в состав молекулы триглицерида, отражают функционирование митохондрий, и предлагаются в качестве биомаркеров МС, СД и сердечно-сосудистых заболеваний (Mihalik S.J. et al., 2010; Bene J. et al., 2013; Dambrova M. et al., 2015; Sun L. et al., 2016; Rizza S. et al., 2014). Найдена связь повышения концентрации разветвленных аминокислот с ацилкарнитинами, содержащими нечетное число атомов углерода (Newgard C.B. et al., 2012). В свою очередь, повышение концентрации аминокислот с разветвлённой цепью рассматривается в качестве маркера инсулинорезистентности (Newgard C.B. et al., 2012; Lynch C.J., Adams S.H., 2014). Также изменение профиля ацилкарнитинов при шизофрении продемонстрировано в немногочисленных исследованиях последних пяти лет (Liu M.L. et al., 2015; Kriisa K. et al., 2017; Cao B. et al., 2019). При этом ни одно из исследований, посвященных изучению ацилкарнитинов, не стратифицировало больных шизофренией по наличию или отсутствию МС.

Таким образом, представляется актуальным изучить клинико-биохимические и метаболомные особенности МС у больных шизофренией с акцентом на липидную компоненту с целью выявления новых механизмов и потенциальных биомаркеров риска формирования метаболических нарушений в процессе терапии антипсихотическими препаратами для повышения качества жизни и достижения обратного развития сформировавшегося МС.

Цель исследования. Выявление клинических, биохимических и метаболомных особенностей больных параноидной шизофренией с сопутствующим метаболическим синдромом.

Задачи исследования:

1. Установить частоту встречаемости метаболического синдрома среди больных параноидной шизофренией и определить социально-демографические и клинические характеристики данных пациентов.
2. Провести анализ липидного спектра, глюкозы и аполипопротеинов среди больных параноидной шизофренией с сопутствующим метаболическим синдромом.
3. Провести анализ метаболомных показателей (ацилкарнитинов и аминокислот: валина, лейцина/изолейцина и аланина) среди больных параноидной шизофренией с сопутствующим метаболическим синдромом.
4. Оценить динамику изучаемых лабораторных показателей больных параноидной шизофренией на фоне 6-недельной антипсихотической терапии.
5. Разработать прогностическую математическую модель выявления риска развития метаболического синдрома у пациентов с параноидной шизофренией на основе антропометрических и биохимических данных.

Научная новизна исследования. В результате выполненного исследования впервые была проведена комплексная оценка липидного метаболизма и ряда аминокислот у пациентов с параноидной шизофренией с учетом сформировавшегося симптомокомплекса МС, и динамическое наблюдение за данными показателями в процессе антипсихотической терапии. Впервые продемонстрировано повышение уровня АпоС2 и АпоС3 у больных параноидной шизофренией с МС по сравнению с пациентами без проявлений МС, и снижение концентрации АпоА1 у пациентов с МС по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов с МС впервые выявлена связь уровня АпоС3 с длительностью параноидной шизофрении. Впервые продемонстрировано повышение уровня АпоА2 и АпоС3 у больных параноидной шизофренией с сопутствующим МС после 6 недель терапии оланзапином. Впервые установлено повышение уровня валерилкарнитина (С5), лейцина/изолейцина и аланина у пациентов с параноидной шизофренией с МС по сравнению с больными без проявлений МС. На основании анализа антропометрических и биохимических данных разработана прогностическая модель риска развития МС, в которую вошел комплекс наиболее информативных показателей: объем талии, соотношение ТГ/ХС-ЛПВП и концентрация АпоС3. Модель была протестирована на тестовой выборке и показала высокий уровень чувствительности и специфичности, что позволит в дальнейшем применять ее в рутинной клинической практике.

Теоретическая и практическая значимость. Выявленная патофизиологическая роль аполипопротеинов, ацилкарнитинов, аминокислот с разветвленной цепью и аланина в формировании МС углубляет знания о патогенезе метаболических нарушений при параноидной шизофрении. Разработанный способ прогноза развития МС при параноидной шизофрении позволяет выделить группы лиц повышенного риска формирования данного побочного эффекта для подбора персонализированной терапии у этих пациентов на начальных этапах заболевания. Разработан и получен патент на изобретение RUS 2717367 от 23.03.2020 «Способ диагностики метаболического синдрома у больных шизофренией, получающих

нейролептическую терапию», который позволяет диагностировать МС при шизофрении, основываясь, помимо основных критериев, на определении концентрации АпоС2 и АпоС3 в сыворотке крови. Запатентована база данных «Клиническая и лабораторная характеристика больных шизофренией с метаболическим синдромом в процессе антипсихотической терапии», которая предназначена для применения в научных исследованиях с целью изучения клинических, психофармакологических и патофизиологических особенностей МС у больных шизофренией. Опубликовано пособие для врачей «Метаболический синдром у больных шизофренией в психиатрической практике». Основные результаты диссертационной работы включены в программу обучения ординаторов и аспирантов НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Результаты внедрены в лечебно-реабилитационный процесс отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Полученные новые данные в дальнейшем могут служить теоретической базой для разработки принципиально новых методов прогноза риска развития МС. Их применение в практическом здравоохранении будет способствовать улучшению качества оказания специализированной психиатрической помощи.

Методология и методы исследования. Методология исследования основана на биопсихосоциальной модели (Незнанов Н.Г. и др., 2020). Было сформировано две группы пациентов: больные параноидной шизофренией с сопутствующим МС и пациенты без МС, а также контрольная группа психически и соматически здоровых лиц. Был применён комплекс методов: клинические (клинико-психопатологический, клинико-динамический, психометрический, антропометрический методы), лабораторные (колориметрические энзиматические, мультиплексный анализ, количественный масс-спектрометрический анализ), методы статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту:

1. Больные параноидной шизофренией с МС характеризуются старшим возрастом, большей длительностью заболевания и приема антипсихотической терапии и более высокой частотой встречаемости инвалидизации по психическому расстройству, чем пациенты без МС.
2. При параноидной шизофрении АпоС2 и АпоС3 играют потенциальную роль в механизмах развития МС.
3. У больных параноидной шизофренией наблюдаются проявления митохондриальной дисфункции, выражающиеся в дисбалансе большинства ацилкарнитинов, при этом в развитии метаболических нарушений основную роль играет валерилкарнитин (С5), лейцин/изолейцин и аланин.
4. У больных параноидной шизофренией без МС антипсихотическая терапия оказывает значительное влияние на состояние липидного обмена и глюкозы по сравнению с эффектом антипсихотиков на биохимические показатели пациентов с МС. Повышение концентрации АпоА2 и АпоС3 может рассматриваться в качестве маркеров метаболических нарушений у пациентов со сформировавшимся МС при лечении оланзапином.
5. В прогностической математической модели наиболее информативными прогностическими факторами риска развития МС у пациентов с параноидной шизофренией являются объем талии, соотношение ТГ/ХС-ЛПВП и концентрация АпоС3.

Степень достоверности и апробация результатов исследований. Высокая степень достоверности результатов, представленных в диссертации, обоснована достаточным объёмом исследуемых выборок пациентов, применением современных методов и высокотехнологического оборудования, и подтверждена адекватными методами статистической обработки. Результаты проведенных исследований докладывались и обсуждались на 31 конгрессе ECNP (Барселона, 2018), XVIII научной отчетной сессии НИИ психического здоровья: Актуальные вопросы психиатрии и наркологии (Томск, 2018), IV Российской конференции с международным участием: Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии (Томск, 2018), 27 конгрессе EPA (Варшава, 2019), XVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (Томск, 2019), 32 конгрессе ECNP (Копенгаген, 2019), Конкурсе молодых ученых и специалистов, посвященному Дню Науки «Научный потенциал НИИ психического здоровья» (Томск, 2020), 28 виртуальном конгрессе EPA (2020), 11 международной мультиконференции «BGRS/SB-2020» (Новосибирск, 2020), 33 виртуальном конгрессе ECNP (2020).

Исследования поддержаны грантом РНФ № 18-15-00011 «Шизофрения, сочетанная с метаболическим синдромом, клинико-конституциональные факторы и молекулярные маркеры» (2018–2020 гг.).

Личный вклад соискателя. Разработка плана исследования, дизайна, анализ источников литературных данных, включение пациентов в исследование, проведение всех лабораторных исследований, заполнение базы данных, статистическая обработка результатов выполнены лично автором. Клиническое обследование, верификация диагноза и назначение фармакотерапии проводилось врачами-психиатрами и научными сотрудниками отделения эндогенных расстройств клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ при участии соискателя. Автор лично осуществил анализ полученных результатов, обобщение и опубликование результатов, написание статей и текста диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует шифру специальности 14.01.06–«Психиатрия» и областям исследования п. №1 – «Общие патогенетические основы психической патологии» и п. №4 – «Клиника, диагностика, терапия психических расстройств и реабилитация психически больных», а также шифру специальности 14.03.03–«Патологическая физиология» и областям исследования п. №2 – «Изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний.» и п. №5 – «Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин развития неполного выздоровления и формирования на этой основе последующего состояния предболезни.».

Публикация результатов исследования. По теме диссертационного исследования опубликовано 30 работ, в том числе 9 статей в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК и в изданиях, индексируемых в базах цитирования Scopus и Web of Science, 1 пособие для врачей, 2 патента РФ, получено 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, выводов, списка сокращений, списка использованной литературы, приложений. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 30 таблицами. Список литературы содержит 278 источников, из них 66 отечественных и 212 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения эндогенных расстройств (заведующий отделения – проф., д.м.н. А.В. Семке) и лаборатории молекулярной генетики и биохимии (руководитель лаборатории – проф., д.м.н. С.А. Иванова) НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (директор – академик РАН, д.м.н., проф. Н.А. Бохан). Масс-спектрометрическое исследование образцов проводилось на базе объединенного центра геномных, протеомных и метаболомных исследований (руководитель центра – доцент, к.х.н. В.В. Коваль) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, директор – чл.-корр. РАН, проф., д.х.н. Д.В. Пышный). Протокол диссертационной работы был одобрен локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (регистрационный номер 187 от 24.04.2018). Исследование выполнялось в строгом соответствии с этическими стандартами, установленными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 года (включая последние поправки). До начала исследования все участники были проинформированы о характере, целях и возможных осложнениях исследования, а также подписали письменное информированное согласие.

Объект исследования и характеристика обследованных лиц

Было проведено сплошное обследование 122 больных параноидной шизофренией (F20.0 согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра [МКБ-10]), получавших стационарное лечение препаратами антипсихотического спектра в отделении эндогенных расстройств клиник НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании; 2) возраст от 18 до 60 лет; 3) установленный диагноз параноидной шизофрении F20.0 в соответствии с МКБ-10; 4) отсутствие острых соматических (инфекционных, воспалительных, аутоиммунных, аллергических заболеваний), органических или неврологических расстройств.

Критерии невключения пациентов в исследование: 1) нежелание участвовать в настоящем исследовании; 2) наличие коморбидных неврологических и соматических заболеваний, затрудняющих объективную оценку клинического состояния, вызванного основным заболеванием; 3) наличие острых и хронических инфекционных, воспалительных, аутоиммунных заболеваний; 4) отсутствие желания или способности соблюдать требования протокола исследования; 5) употребление психоактивных веществ; 6) прием препаратов, влияющих на метаболизм липидов и ацилкарнитинов (статины, вальпроевая кислота).

Пациенты с параноидной шизофренией были разделены на две группы: основную и группу сравнения в зависимости от наличия МС согласно критериям IDF (2005). В качестве контрольной группы для лабораторных исследований обследовано 63 психически и соматически практически здоровых лиц, соответствующих полу и возрасту обследуемой группе больных, не имеющих признаков МС по критериям IDF, не имеющих хронических заболеваний и не состоящих на диспансерном учете, без признаков перенесенных острых инфекционных заболеваний на момент обследования.

Клинические методы исследования

Верификацию диагноза проводили с использованием клинико-психопатологического метода путем опроса и наблюдения за пациентом с заполнением формализованной базисной карты пациента (Корнетова Е.Г., 2016). Клинико-динамическое наблюдение больных продолжалось в течение 6 недель.

Для психометрической оценки выраженности и динамики симптомов шизофрении на каждого пациента заполнялась шкала PANSS (Kay S.R. et al., 1989) в адаптированной русской версии SCI-PANSS (Мосолов С.Н., 2001) при поступлении в стационар и при выписке через 6 недель. Антропометрическое обследование пациентов включало измерение роста, веса и окружности талии, и проводилось с использованием медицинского ростомера, медицинских весов и сантиметровой ленты, соответственно, в отделении эндогенных расстройств клиник НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Лабораторные методы исследования

Отбор крови из локтевой вены проводился утром натощак после как минимум 12-часового голодания в пробирки фирмы BD Vacutainer (с активатором образования сгустка SiO2). У пациентов с шизофренией кровь отбирали в двух точках: на момент поступления в стационар и спустя 6 недель после начала антипсихотической терапии. Сыворотку крови получали по стандартной методике путем отделения эритроцитов центрифугированием в течение 30 минут при 1500 об/мин при 4^{o}C. У добровольцев из группы контроля кровь отбирали однократно.

Определение концентрации липидного спектра и глюкозы

Концентрацию глюкозы, ТГ и общего холестерина (ОХС) определяли с использованием колориметрического энзиматического метода коммерческими диагностическими наборами CORMAY (PZ CORMAY S.A., Польша) на полуавтоматическом биохимическом анализаторе (Multi+, CORMAY, Польша). Концентрацию ХС-ЛПВП определяли путем осаждения холестерина липопротеинов низкой (ХС-ЛПНП) и очень низкой (ХС-ЛПОНП) плотности с использованием колориметрического энзиматического метода диагностическим набором CORMAY HDL (PZ CORMAY S.A., Польша) на полуавтоматическом биохимическом анализаторе (Multi+, CORMAY, Польша). Концентрацию ХС-ЛПНП и индекс атерогенности рассчитывали по формулам Friedewald W. (1972) и Климова А.Н. (1977) соответственно.

Определение концентрации спектра аполипопротеинов

Концентрацию аполипопротеинов определяли на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, США) с применением xMAP® Technology. Данная часть работы была выполнена на базе Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ. Для определения содержания шести маркеров

(АпоА1, АпоА2, АпоБ, АпоС2, АпоС3, АпоЕ) была использована панель APOMAG-62K производства MILLIPLEX® MAP (Merck, Darmstadt, Германия). Количественный анализ проводили в специализированном программном обеспечении Luminex xPONENT®. Результаты представлены в мкг/дл.

Определение концентрации ацилкарнитинов и аминокислот

Концентрацию ацилкарнитинов и ряда аминокислот (аланин, валин и лейцин/изолейцин) определяли в сухих пятнах сыворотки крови диагностическим набором MassChrom® 55000 (Chromsystems, Германия) на тандемном масс-спектрометре Agilent 6410QQQ (Agilent Technologies, США) с предварительным хроматографическим разделением образцов (EcoNova, Россия). Выравнивание пиков, интегрирование и количественный анализ проводили в специализированном программном обеспечении MassHunter Quantitative Analysis. Результаты представлены в мкмоль/л.

Методы математической статистики

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета стандартных прикладных программ SPSS Statistics 23.0 для Windows. Для проверки закона распределения выборки использовали критерий Шапиро-Уилка. Учитывая, что большая часть количественных признаков не подчинялась нормальному закону распределения, статистическую значимость различий для независимых переменных определяли по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений; для зависимых переменных – по критерию Вилконсона. Результаты отражали в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Для анализа качественных независимых данных использовали критерий Х2 Пирсона или точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Статистическая обработка метаболомных показателей включала в себя классификацию исследуемых параметров в зависимости от наличия у пациентов МС, путем проведения мультивариантного дискриминантного анализа методом частичных наименьших квадратов (Partial Least Squares-Discriminant Analysis, PLS-DA). PLS-DA анализ проводился в программе R с использованием пакетов «mixOmics» «PerformanceAnalytics» и «ggplot2». Для построения математической модели прогноза развития МС был применён метод логистической регрессии. Проверка вклада каждого показателя в прогностическую модель осуществлялась с помощью ROC-анализа. Чувствительность рассчитывалась как отношение числа истинно положительных наблюдений к числу фактически положительных наблюдений. Специфичность – как отношение числа истинно отрицательных наблюдений к числу фактически отрицательных наблюдений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

2. Основные результаты исследования

Социально-демографические и клинико-динамические характеристики больных параноидной шизофренией с сопутствующим метаболическим синдромом

МС у пациентов с параноидной шизофренией диагностировался в 37,7% случаев, при этом у 21 (46%) пациентов с шизофренией зафиксировано 4 критерия по IDF, у 20 (43%) – 3 критерия и у 5 (11%) – 5 критериев без статистически значимых различий между количеством критериев у мужчин и женщин ($F = 1,033$, $p = 0,636$, рис. 1).

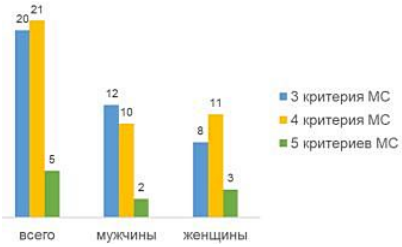

Рисунок 1 – Распределение больных шизофренией в зависимости от количества критериев метаболического синдрома по IDF.

Основной компонент МС – окружность талии – составила 83,5 [76; 91] и 105 [96; 113] см у пациентов без сопутствующего МС и с МС соответственно ($p = 0,0001$). При оценке вклада дополнительных компонентов в формирование МС у пациентов с шизофренией, у большинства пациентов было выявлено снижение уровня ХС-ЛПВП (43, 93,5%), повышение концентрации ТГ – у 36 (78,2%), повышение АД – у 30 (65,2%), и повышение уровня глюкозы – у 14 (30,4%) больных.

Медиана возраста и длительность заболевания у пациентов с МС оказалась статистически значимо выше ($p = 0,0001$ в каждом случае), чем у пациентов без МС. Количество мужчин и женщин ($X^2 = 0,140$, $p = 0,709$), а также возраст дебюта шизофрении ($p = 0,089$) были сопоставимы в группах с наличием и отсутствием МС. При оценке распространенности МС при параноидной шизофрении до и после 5 лет с момента установления диагноза, преобладали лица с МС с длительностью заболевания более 5 лет ($X^2 = 4,155$, $p = 0,042$). Семейное положение и уровень полученного к моменту обследования образования практически не отличалось у пациентов из обеих групп ($F = 3,039$, $p = 0,060$ и $F = 3,196$, $p = 0,540$). При этом, среди больных параноидной шизофренией с МС преобладали лица, являющиеся инвалидами по психическому заболеванию ($F = 10,625$, $p = 0,042$).

В клинической картине у пациентов с сопутствующим МС и без него преобладал параноидный (у 19 (41,3%) и 23 (30,3%) пациентов соответственно) и галлюцинаторно-параноидный синдром (у 7 (15,2%) и 13 (17,1%) пациентов соответственно) без статистически значимых различий между группами ($F = 6,024$, $p = 0,668$). Шизофренический процесс у 38 (82,6%) и 53 (69,7%) пациентов с МС и без МС, соответственно, характеризовался эпизодическим типом течения; у 8 (17,4%) и 16 (21,1%) – непрерывным типом течения, и у 7 (9,2%) больных без МС не удалось определить тип течения, ввиду небольшой длительности заболевания ($F = 5,123$, $p = 0,073$). Ведущий профиль шизофренической симптоматики в обеих группах характеризовался преимущественно позитивным синдромом (у 30 [65,2%] и 49 [64,5%] пациентов с МС и без него соответственно), негативная симптоматика отмечена у 16 [34,8%] и 27 [35,5%] больных с МС и без него соответственно ($X^2 = 0,07$, $p = 0,934$). Одинаковая частота госпитализаций была зафиксирована у пациентов с МС и без МС ($F = 3,448$, $p = 0,337$). Тяжесть клинических проявлений шизофрении, оцениваемая по шкале PANSS, была сопоставима у пациентов с сопутствующим МС и без него (общий балл был равен 92 [83; 107] и 94,5 [86; 103,5] соответственно, $p = 0,847$).

Длительность антипсихотической терапии у больных с МС составила 6 [2; 10]

лет, у больных без МС – 2 [0,2; 7] лет (p = 0,0001). Общая антипсихотическая нагрузка в перерасчете на хлорпромазиновый эквивалент в группах исследования не отличалась (p = 0,094): у пациентов с МС она составила 300 [175; 600], без МС – 400 [300; 600]. Статистически значимых различий по профилю базового антипсихотического препарата, применяемого в течение 6 недель, не было найдено (p = 0,834): большинство пациентов из обеих групп принимали атипичные антипсихотики (60 (79%) и 34 (74%) пациентов без МС и с МС, соответственно). Преимущественно пациентам назначали рисперидон, кветиапин, клозапин и оланзапин. Конвенциональные антипсихотики в группе пациентов с МС использовались у 9 (20%) человек, а в группе без МС – у 12 (16%) человек. Наиболее часто из данной группы препаратов назначались галоперидол и трифлуоперазин.

Таким образом, исследуемая популяция характеризовалась высокой распространенностью МС, при этом наибольший вклад в формирование МС вносили снижение концентрации ХС-ЛПВП, гипертриглицеридемия и артериальная гипертензия. Пациенты с шизофренией и сопутствующим МС по сравнению с больными без МС оказались старше по возрасту и имели большую длительность заболевания и приема антипсихотической терапии и большую частоту инвалидизации по психическому расстройству.

Показатели липидного спектра и глюкозы больных параноидной шизофренией с сопутствующим метаболическим синдромом

Результаты проведенного биохимического исследования 122 пациентов с шизофренией и 63 психически и соматически практически здоровых лиц продемонстрировали, что сыворотка пациентов с симптомокомплексом МС характеризуется повышенной атерогенностью липидного спектра (увеличение ОХС (p = 0,036), ТГ (p = 0,0001), индекса атерогенности (p = 0,0001) и снижение ХС-ЛПВП (p = 0,0001)), а также увеличением концентрации глюкозы (p = 0,049) по сравнению с контрольной группой. Пациенты с параноидной шизофренией без МС характеризуются увеличением индекса атерогенности (p = 0,0001) и сниженным содержанием ХС-ЛПВП (p = 0,003) по сравнению со здоровым контролем. Было выявлено повышение концентрации глюкозы (p = 0,0001), ТГ (p = 0,0001), индекса атерогенности (p = 0,0001) и снижение ХС-ЛПВП (p = 0,0001) у пациентов с шизофренией с МС по сравнению с пациентами без проявлений МС (табл. 1).

Была проведена оценка биохимических показателей у пациентов с МС и без него зависимости от длительности заболевания. При шизофрении с сопутствующим МС длительностью более 5 лет наблюдалось повышение концентрации глюкозы (p = 0,020).

На фоне 6-недельного приема конвенциональных антипсихотиков у пациентов без симптомокомплекса МС наблюдается повышение концентрации ТГ (p = 0,038). В свою очередь 6-недельная терапия конвенциональными антипсихотиками у пациентов со сформированным МС сопровождалась тенденцией к увеличению уровня ОХС (p = 0,051). Прием атипичных антипсихотических препаратов в течение 6 недель у пациентов с МС сопровождался повышением уровня ОХС (p = 0,036), а у пациентов без МС – повышением уровня глюкозы (p = 0,002), ОХС (p = 0,044), ТГ (p = 0,0001) и соотношением ТГ/ХС-ЛПВП (p = 0,003). Прием оланзапина в течение 6 недель у пациентов без МС приводил к повышению уровня глюкозы (p = 0,035), ОХС (p = 0,028), ХС-ЛПНП (p = 0,017)

и индекса атерогенности (p = 0,007) и к снижению уровня ХС-ЛПВП (p = 0,005). После 6-недельной терапии кветиапином у пациентов без МС отмечали повышение уровня глюкозы (p = 0,012), ТГ (p = 0,006) и соотношения ТГ/ХС-ЛПВП (p = 0,008). На фоне 6-недельной терапии рисперидоном у пациентов без МС было зарегистрировано повышение уровня глюкозы (p = 0,012) и ТГ (p = 0,006). Прием арипипразола не сопровождался статистически значимыми изменениями уровней глюкозы и липидов, как у пациентов с метаболическим синдромом, так и без него.

Таблица 1 – Концентрация глюкозы и липидов (ммоль/л) в сыворотке крови у пациентов с шизофренией с метаболическим синдромом, без него и у здоровых добровольцев, Me [Q1; Q3]

Показатель	Пациенты с МС	Пациенты без МС	Здоровые добровольцы	p-value
Глюкоза	5,1 [4,6; 5,7]	4,7 [4,3; 5,1]	4,7 [4,3; 5,2]	**p_{0-1} = 0,049*** p_{0-2} = 0,569 **p_{1-2} = 0,0001***
ОХС	4,49 [3,80; 5,16]	4,13 [3,76; 4,87]	4,14 [3,35; 4,67]	**p_{0-1} = 0,036*** p_{0-2} = 0,105 p_{1-2} = 0,100
ТГ	2,0 [1,7; 2,4]	1,1 [0,8; 1,4]	1,1 [0,7; 1,3]	**p_{0-1} = 0,0001*** p_{0-2} = 0,320 **p_{1-2} = 0,0001***
ХС-ЛПВП	0,83 [0,70; 1,00]	1,10 [0,90; 1,30]	1,35 [1,07; 1,60]	**p_{0-1} = 0,0001*** **p_{0-2} = 0,003*** **p_{1-2} = 0,0001***
ХС-ЛПНП	2,70 [1,98; 3,40]	2,63 [2,22; 2,98]	2,41 [1,71; 2,90]	p_{0-1} = 0,174 p_{0-2} = 0,072 p_{1-2} = 0,779
Индекс атерогенности	4,33 [3,32; 5,94]	2,88 [2,16; 3,97]	2,08 [1,57; 2,66]	**p_{0-1} = 0,0001*** **p_{0-2} = 0,0001*** **p_{1-2} = 0,0001***
Соотношение ТГ/ХС-ЛПВП	2,54 [1,70; 3,13]	1,01 [0,61; 1,33]	0,83 [0,55; 0,97]	**p_{0-1} = 0,0001*** **p_{0-2} = 0,006*** **p_{1-2} = 0,0001***

Примечание: МС – метаболический синдром; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; * – уровень статистической значимости между исследуемыми группами $p < 0,05$; p_{0-1} – пациенты с метаболическим синдромом и здоровые добровольцы; p_{0-2} – пациенты без метаболического синдрома и здоровые добровольцы; p_{1-2} – пациенты с метаболическим синдромом и без него.

Таким образом, сыворотка больных параноидной шизофренией, характеризовалась повышенной атерогенностью, с превалированием у пациентов с сопутствующим МС. Большая часть биохимических параметров липидного обмена у пациентов без МС ухудшалась на фоне 6 недель терапии атипичными антипсихотиками, при этом максимальное атерогенное изменение показателей наблюдалось после приема оланзапина.

Особенности аполипопротеинового спектра больных параноидной шизофренией с сопутствующим метаболическим синдромом

Результаты проведенного исследования спектра аполипопротеинов у 37 пациентов с шизофренией без МС, 32 пациентов с шизофренией с МС и 46 психически и соматически практически здоровых лиц продемонстрировали, что концентрация АпоА1 оказалась ниже у пациентов с МС по сравнению со здоровым контролем (p = 0,042). Уровень АпоС2 и АпоС3 был повышен у пациентов с параноидной шизофренией с МС по сравнению с пациентами без проявлений МС (p = 0,0001 в каждом случае) и с контрольной группой (p = 0,009 и p = 0,012). Концентрация АпоЕ оказалась ниже у пациентов с параноидной шизофренией без проявления МС (p = 0,03), чем в группе контроля (табл. 2).

Таблица 2 – Концентрация аполипопротеинов (мкг/дл) в сыворотке крови у пациентов с шизофренией с метаболическим синдромом, без него и у здоровых добровольцев, Me [Q1; Q3]

Показатель	Пациенты с МС	Пациенты без МС	Здоровые добровольцы	p-value
АпоА1	42,21 [34,05; 57,72]	51,55 [39,17; 57,72]	57,05 [40,34; 119,17]	**p_{0-1} = 0,042*** p_{0-2} = 0,156 p_{1-2} = 0,352
АпоА2	37,95 [16,19; 68,51]	22,29 [13,15; 46,90]	18,04 [13,08; 44,86]	p_{0-1} = 0,153 p_{0-2} = 0,812 p_{1-2} = 0,132
АпоБ	52,56 [45,10; 60,90]	57,23 [48,93; 61,63]	52,18 [48,19; 56,67]	p_{0-1} = 0,463 p_{0-2} = 0,268 p_{1-2} = 0,794
АпоС2	36,85 [26,86; 51, 38]	20,32 [9,61; 31, 11]	22,97 [13,85; 40, 56]	**p_{0-1} = 0,009*** p_{0-2} = 0,126 **p_{1-2} = 0,0001***
АпоС3	54,88 [44,08; 102, 31]	26,33 [20,51; 47, 44]	33,32 [24,54; 63, 39]	**p_{0-1} = 0,012*** p_{0-2} = 0,164 **p_{1-2} = 0,0001***
АпоЕ	6,08 [5,00; 14, 84]	4,58 [2,75; 12,15]	10,36 [5,06; 25, 72]	p_{0-1} = 0,264 **p_{0-2} = 0,030*** p_{1-2} = 0,095
АпоБ / АпоА1	1,26 [0,99; 1,43]	1,04 [0,81; 1,41]	1,15 [0,74; 1,40]	p_{0-1} = 0,749 p_{0-2} = 0,763 p_{1-2} = 0,538

Примечание: МС – метаболический синдром; апо – аполипопротеин; * – уровень статистической значимости между исследуемыми группами $p < 0,05$; p_{0-1} – пациенты с метаболическим синдромом и здоровые добровольцы; p_{0-2} – пациенты без метаболического синдрома и здоровые добровольцы; p_{1-2} – пациенты с метаболическим синдромом и без него.

Была проведена оценка концентрации аполипопротеинов у пациентов с МС и без него зависимости от длительности заболевания. У пациентов с МС длительностью более 5 лет наблюдалось статистически значимое повышение уровня АпоС3 (p = 0,030).

В процессе 6-недельной терапии конвенциональными или атипичными антипсихотическими препаратами не зарегистрировано изменения спектра аполипопротеинов у пациентов независимо от наличия или отсутствия МС. При оценке динамики спектра аполипопротеинов в зависимости от терапии кветиапином, оланзапином или рисперидоном был выявлен ряд особенностей. На фоне приема оланзапина в течение 6 недель у пациентов с МС наблюдали повышение концентрации АпоА2 ($p = 0,043$) и АпоС3 ($p = 0,043$). Прием кветиапина или рисперидона не приводил к статистически значимой динамике исследуемых аполипопротеинов.

Таким образом, сыворотка пациентов с МС характеризовалась повышенным содержанием АпоС2 и АпоС3, что указывает на их ассоциацию с метаболическими нарушениями и потенциальное участие в формировании МС у больных шизофренией. Увеличение продолжительности заболевания сопровождалось повышением концентрации АпоС3 в сыворотке крови больных параноидной шизофренией с сопутствующим МС, что можно объяснить с позиции ухудшения метаболического статуса пациентов. На основе полученных результатов нами был разработан и получен патент на изобретение RUS 2717367 от 23.03.2020 «Способ диагностики метаболического синдрома у больных шизофренией, получающих нейролептическую терапию», заключающийся в определении у пациентов уровня АпоС2 и АпоС3 в сыворотке крови, которое может служить дополнительным параклиническим критерием диагностики МС у больных шизофренией. Прием оланзапина приводил к увеличению концентрации АпоС2 и АпоС3 в сыворотке крови больных параноидной шизофренией с сопутствующим МС, что свидетельствует об возможности использования данных аполипопротеинов для контроля метаболических нарушений у пациентов с уже сформировавшимся МС. Однако, небольшая выборка, на которой определяли влияние отдельных антипсихотиков, диктует необходимость с осторожностью относиться к полученным данным и проводить дальнейшие исследования в этом направлении.

Способ прогнозирования риска развития метаболического синдрома у пациентов с параноидной шизофренией

На основании полученных результатов, была рассчитана математическая модель (формула) прогноза риска развития МС у пациентов с параноидной шизофренией методом логистической регрессии с включением половозрастных, клинических, психофармакотерапевтических и биохимических показателей.

По результатам разработанной модели по критерию Хосмера-Лемешова ($p = 0,990$, R2 Найджелкерка = 0,933) были определены 3 предиктора, которые можно использовать для прогнозирования развития МС у пациентов с параноидной шизофренией: объем талии, соотношение ТГ/ХС-ЛПВП и концентрация АпоС3. На ROC-кривой (рис. 2) наглядно продемонстрирована точность прогнозируемых параметров, причем 95 % доверительный интервал соответствует значениям площади под кривой (AUC), лежащих в диапазоне от 0,886 до 985 для объема талии; от 0,811 до 0,968 для соотношения ТГ/ХС-ЛПВП и от 0,683 до 907 для АпоС3.

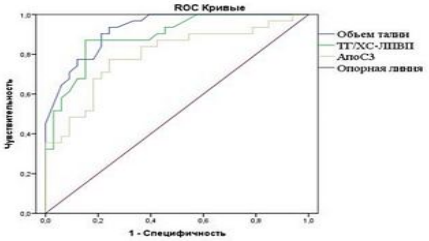

Рисунок 2 – ROC-кривые для определения оценки качества классификации выбранных предикторов.

На основании полученных результатов регрессионная модель прогнозирования риска развития МС имеет вид:

$$p = 1 / (1+e^{-z}),$$

где

p – вероятность развития МС;

e – (основание натурального логарифма) = 2,718;

z = -69,462 + 0,538*[Объем талии, см] + 4,508*[Соотношение ТГ, ммоль/л и ХС-ЛПВП, ммоль/л] + 0,205*[АпоС3, мкг/дл].

При значении $p \geq 0,5$ предполагают развитие МС, при значении $p < 0,5$ – отсутствие развития МС.

Чувствительность и специфичность разработанной модели составили 100 и 97% соответственно. Общий процент верно спрогнозированных результатов составил 98,4%.

Высокий уровень чувствительности и специфичности разработанной модели позволяет применять ее в рутинной клинической практике для персонализации назначения антипсихотической терапии.

Особенности спектра ацилкарнитинов и ряда аминокислот больных параноидной шизофренией с сопутствующим метаболическим синдромом

Метаболомный анализ, включающий определение 30 ацилкарнитинов и 3 аминокислот, был проведен в образцах сыворотки крови 73 больных параноидной шизофренией без МС, 39 больных параноидной шизофренией с МС и 61 психически и соматически условно здоровых лиц. На первом этапе проводилась классификация исследуемых параметров у пациентов в зависимости от наличия МС, путем проведения PLS-DA анализа, одного из наиболее часто применяемых в метаболомных исследованиях (рис. 3).

При анализе вклада отдельных показателей в первую компоненту было обнаружено, что основной вклад для пациентов с параноидной шизофренией с сопутствующим МС вносят ацилкарнитины: валерилкарнитин (C5), метилмалонилкарнитин (C4DC) и аминокислоты аланин и лейцин/изолейцин. Значение AUC для выбранного классификатора проверяли путем построения ROC-кривой, и оно составило 0,7004.

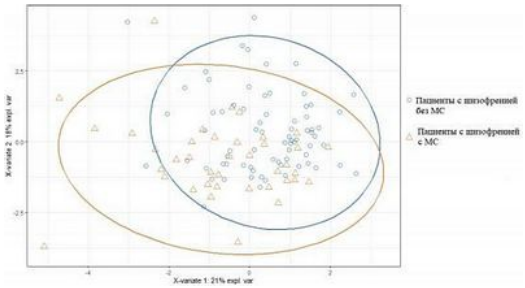

Рисунок 3 – Распределение образцов сыворотки крови больных параноидной шизофренией с сопутствующим метаболическим синдромом и без него в координатах первой и второй компонент.

После проведения однофакторного анализа, статистически значимые различия были обнаружены только по 3 аминокислотам и ацилкарнитинам из выявленных с помощью многофакторного анализа показателей: уровень валерилкарнитина (С5), лейцина/изолейцина и аланина был статистически значимо выше у пациентов с МС, чем без него ($p = 0,033$, $p = 0,019$ и $p = 0,019$ соответственно, рис. 4).

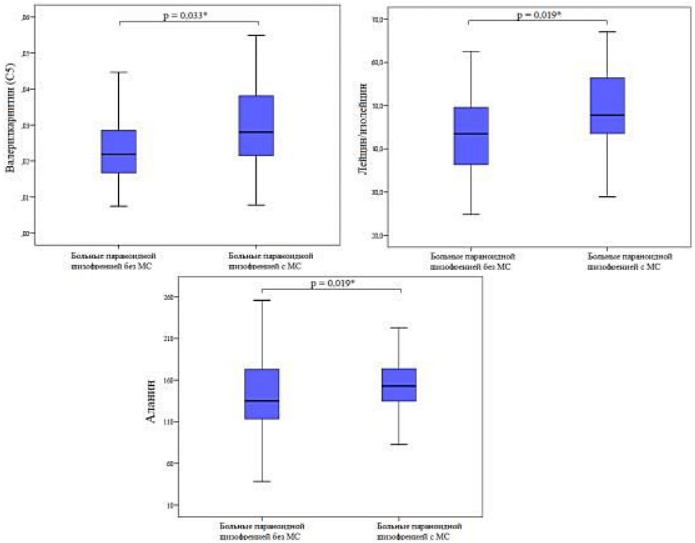

Рисунок 4 – Концентрация валерилкарнитина (С5), лейцина/изолейцина и аланина (мкмоль/л) в сыворотке крови пациентов с шизофренией с сопутствующим МС и без него. Примечание: МС – метаболический синдром.

При оценке содержания ацилкарнитинов и аминокислот у пациентов с параноидной шизофренией по сравнению со здоровыми лицами были выявлены следующие отличия. У больных параноидной шизофренией, как с МС, так и без него

зарегистрировано снижение деканоилкарнитина (С10, p = 0,018, p = 0,006 соответственно), деценоилкарнитина (С10:1, p = 0,009, p = 0,003 соответственно), додеканоилкарнитина (С12, p = 0,046, p = 0,033 соответственно) и октадеканоилкарнитина (С18, p = 0,003, p = 0,0001 соответственно) по сравнению с контрольной группой. При параноидной шизофрении, без сопутствующего МС выявлено снижение уровня валерилкарнитина (С5, p = 0,0001), тиглилкарнитина (С5:1, p = 0,003), и тетрадеканоилкарнитина (С14, p = 0,018). Концентрация аланина была статистически значимо повышена у больных параноидной шизофренией с МС по сравнению с уровнем у здоровых добровольцев (p = 0,044).

Таким образом, результаты метаболомного анализа свидетельствуют об ухудшении энергетического метаболизма при параноидной шизофрении, проявляющееся в снижении концентрации большинства ацилкарнитинов. Кроме того, у пациентов с сопутствующим МС дополнительно наблюдалось повышение валерилкарнитина (С5), лейцина/изолейцина и аланина, свидетельствующее о их участии в формировании метаболических нарушений при шизофрении.

Таким образом, комплексное клинико-биологическое исследование выборки пациентов, состоящей из 122 больных параноидной шизофренией, позволило, наряду с оценкой клинических проявлений МС, выявить особенности липидного обмена пациентов славянской популяции Сибирского Федерального округа. На основании литературных данных и результатов собственных исследований мы предлагаем гипотетическую схему, отражающую изменения липидов, ацилкарнитинов и аминокислот у пациентов с параноидной шизофренией в зависимости от наличия МС (рис. 5).

Обобщая полученные нами результаты и литературные данные, мы предполагаем, что атипичные антипсихотики ингибируют карнитин-пальмитоилтрансферазу I, что приводит к снижению концентрации ацилкарнитинов со средней и длинной длиной цени, и, соответственно, нарушению энергетического метаболизма, проявляющегося в нарушении процессов β-окисления жирных кислот. С другой стороны, ингибирование карнитин-пальмитоилтрансферазы I может быть обусловлено повышением концентрации малонил-КоА, являющегося регулятором активности данного фермента. Избыток малонил-КоА могут обеспечивать аминокислоты с разветвленной цепью, которые деградируют до ацетил-КоА, являющегося субстратом для синтеза холестерола, и затем до малонил-КоА. На фоне избыточного образования данных метаболитов, может наблюдаться повышение концентрации свободных жирных кислот, и, следовательно, увеличение синтеза триглицеридов, АпоС2 и АпоС3. Ухудшение липидного статуса также может быть обусловлено самим шизофреническим процессом и его продолжительностью, за счет нарастания апатико-абулической симптоматики и снижения социального функционирования, что приводит к гиподинамии, ухудшению рациона питания, наличию вредных привычек, снижению комплаенса и обращаемости к специалистам соматического профиля и т.д. Кроме того, увеличение скорости потока через метаболические пути аминокислот с разветвленными цепями может приводить к увеличению трансаминирования пирувата в аланин – глюкогенную аминокислоту – и увеличение глюконеогенеза, и на этом фоне, повышение гликозилирования, снижения скорости синтеза, и, соответственно, снижение концентрации ХС-ЛПВП и его основного компонента – АпоА1.

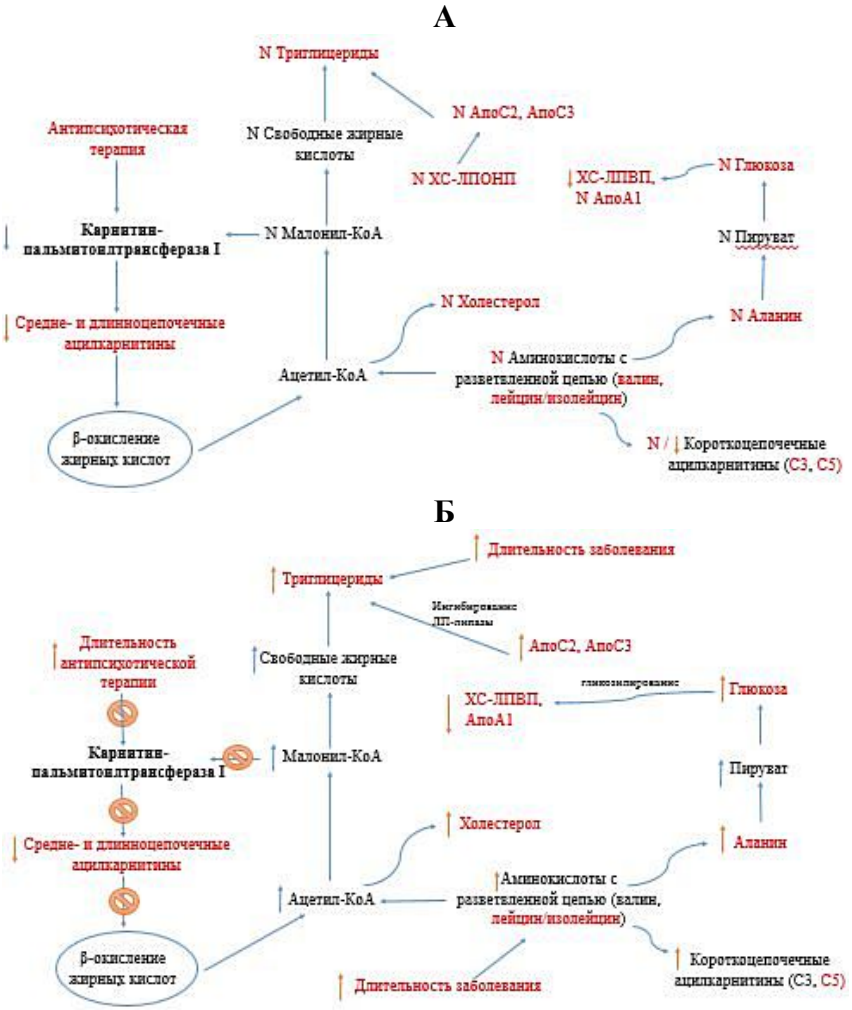

Рисунок 5 – Гипотетическая схема, отражающая изменения липидов, ацилкарнитинов и аминокислот у пациентов с параноидной шизофренией, принимающих антипсихотические препараты (**А**) без сопутствующего МС (**Б**) и с сопутствующим МС (по результатам собственного исследования и данным литературы). Примечание: красным цветом обозначены результаты собственного исследования. ЛП-липаза – липопротеинлипаза; Апо – аполипопротеин; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности. МС – метаболический синдром.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать антропометрическое (объем талии) и биохимическое обследование (липидный спектр и глюкоза) пациентов с параноидной шизофренией с целью выявления и мониторинга МС в процессе проводимой психофармакотерапии.

2. При определении фармакотерапевтической тактики в отношении пациентов с параноидной шизофренией может быть применен персонализированный подход на основе предложенной математической прогностической модели прогноза риска развития МС, включающий определение объема талии, соотношения ТГ/ХС-ЛПВП и концентрации АпоС3: при высоком риске развития МС отдавать предпочтение препаратам с относительно низкой вероятностью развития метаболических побочных эффектов и избегать назначения препаратов, провоцирующих метаболические нарушения.

3. Учитывая нарушения митохондриальной функции при шизофрении, можно рекомендовать назначение пациентам энерготропных лекарственных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости МС среди пациентов с параноидной шизофренией в исследуемой выборке составила 37,7%. Наибольший вклад в формирование МС вносило снижение концентрации ХС-ЛПВП (93,5%), гипертриглицеридемия (78,2%). Больные параноидной шизофренией с МС характеризуются более старшим возрастом, большей продолжительностью заболевания и длительностью приема антипсихотической терапии и инвалидизации по психическому расстройству, чем пациенты без МС.

2. Выявлен ряд особенностей липидного спектра, глюкозы и спектра аполипопротеинов:

2.1. У больных параноидной шизофренией с сопутствующим МС длительностью заболевания более 5 лет наблюдалось повышение концентрации глюкозы и АпоС3 при сравнении с пациентами с длительностью заболевания менее 5 лет.

2.2. При параноидной шизофрении с сопутствующим МС выявлено повышение концентрации АпоС2 и АпоС3, что указывает на их ассоциацию с метаболическими нарушениями и потенциальное участие в формировании МС у больных шизофренией.

3. У больных параноидной шизофренией с сопутствующим МС выявленное снижение уровня валерилкарнитина (С5), лейцина/изолейцина и аланина связано с метаболическими нарушениями.

4. На фоне приема конвенциональных антипсихотиков в течение 6 недель у пациентов без симптомокомплекса МС наблюдали повышение концентрации ТГ. Прием атипичных антипсихотических препаратов в течение 6 недель у пациентов с МС сопровождался повышением концентрации ОХС, а у пациентов без МС – повышением уровня глюкозы, ОХС, ТГ и соотношением ТГ/ХС-ЛПВП, что указывает на значительный эффект антипсихотической терапии в отношении липидного обмена и глюкозы у пациентов без симптомокомплекса МС.

5. Информативными прогностическими факторами риска развития МС на основании разработанной методом логистический регрессии математической модели являются комплекс показателей, включающих объем талии, соотношение ТГ/ХС-ЛПВП и концентрацию АпоС3.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Apolipoprotein serum levels related to metabolic side effects in patients with schizophrenia / A S. Boiko, **I.A. Mednova**, E.G. Kornetova, A.V. Semke, N.A. Bokhan, A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova // **Heliyon**. – 2019. – Vol. 5. – №. 7. – A. e02033. http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02033
2. Аминокислоты и ацилкарнитины как потенциальные метаболомные маркеры шизофрении: новые подходы к диагностике и терапии / **И.А. Меднова**, В.Ю. Серебров, А.Н. Байков, Н.А. Бохан, С.А. Иванова // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2019. – Т. 18. – №. 4. – С. 197–208. http://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-197-208
3. 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, S.A. Ivanova // **Frontiers in psychiatry**. – 2019. – Vol. 10. – A. 803. http://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00803
4. Висцеральное ожирение у пациентов с шизофренией и сопутствующим метаболическим синдромом, получающих антипсихотическую терапию / В.В. Дубровская, Е.Г. Корнетова, **И.А. Меднова**, Е.Г. Дмитриева, Е.В. Лебедева, А.Н. Корнетов, А.В. Семке // **Психическое здоровье**. – 2019. – №. 12. – С. 10–15. http://doi.org/10.25557/2074-014X.2019.12.10-15
5. Влияние атипичных антипсихотиков на гормональные и биохимические показатели у больных шизофренией / **И.А. Меднова,** А.С. Бойко, Е.Г. Корнетова, С.А. Иванова // **Неврологический вестник**. – 2019. – Т. 51. – №. 4. – С. 17–20.
6. Cortisol and DHEAS related to metabolic syndrome in patients with schizophrenia / A. S. Boiko, **I.A. Mednova**, E.G. Kornetova, N.A. Bokhan, A.V. Semke, A.J.M Loonen, S.A. Ivanova // **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. – 2020. – Vol. 16. – P. 1051-1058. http://doi.org/10.2147/NDT.S247161
7. 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. http://doi.org/10.3390/diagnostics10090683
8. **Меднова, И.А.** Модель прогнозирования метаболического синдрома у больных параноидной шизофренией / **И.А. Меднова**, Е.Г. Корнетова, С.А. Иванова // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии**. – 2020. – Т. 3. – №. 108. – С. 45–50. http://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3(108)-45-50
9. Adipocytokines and metabolic syndrome in patients with schizophrenia / **I.A. Mednova**, A.S. Boiko, E.G. Kornetova, D.A. Parshukova, A.V. Semke, N.A. Bokhan, A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova. // **Metabolites.** – 2020. Vol. 10. – №10. – A. 410. http://doi.org/10.3390/metabo10100410

10. 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. – Т. 2. – №. 16. – С. 13–16.

11. Пат. 2717367 РФ. Способ диагностики метаболического синдрома у больных шизофренией, получающих нейролептическую терапию / **Меднова И.А.**, Иванова С.А., Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Дубровская В.В., Семке А.В., Бохан Н.А.; заявитель и патентообладатель Томский НИМЦ. – № 2019108160; заявл. 21.03.2019; опубл. 23.03.2020 г. Бюл. № 9.

12. 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., Иванова С.А., Семке А.В., Бохан Н.А.; заявитель и патентообладатель Томский НИМЦ. – № 2018144761; заявл. 17.12.2018; опубл. 16.10.2019 г. Бюл. № 29.

13. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020620990. Клиническая и лабораторная характеристика больных шизофренией с метаболическим синдромом в процессе антипсихотической терапии / **Меднова И.А.**, Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Дубровская В.В., Иванова С.А.; правообладатель: Томский НИМЦ; – №2020620843; заявл. 01.06.2020; дата гос. регистрации 17.06.2020.

14. 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.

15. Гертнер, Л.В. Изменение показателей углеводного и липидного обмена на фоне приема антипсихотических препаратов у больных шизофренией / Л.В. Гертнер, **И.А. Меднова** // Всероссийская итоговая 77-я студенческая научная конференция им. Н.И. Пирогова: Сборник материалов конференции (Томск, 24–26 апреля 2018 г.) / под ред. Г.Э. Черногорюка. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2018. – С. 216–217.

16. Меднова, И.А. Динамика показателей липидного и углеводного обменов у больных шизофренией в процессе терапии традиционными и атипичными антипсихотическими препаратами / **И.А. Меднова**, В.В. Дубровская, Т.Г. Бурдовицина // Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии: Сборник тезисов IV Российской конференции с международным участием (Томск, 22–23 мая 2028 г.). – Томск, 2018. – С. 102.

17. Оценка метаболизма углеводов и липидов у больных шизофренией с метаболическим синдромом / **И.А. Меднова**, Н.В. Мешкова, Ю.А. Бабушкина, Т.Г. Бурдовицина, А.С. Бойко // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии: Сборник тезисов XVIII научной отчетной сессии НИИ психического здоровья (Томск, 2 октября 2018 г.). – Томск, 2018. – С. 43–44.

18. Характеристика липидно-углеводного спектра при шизофрении / А.С. Бойко, **И.А. Меднова**, В.В. Дубровская, А.В. Липина, Т.А. Попова, С.И. Гашков // Современные подходы к профилактике, диагностике, терапии и реабилитации психических расстройств: Сборник тезисов межрегиональной научно-

практической конференции, посвященной 70-летию алтайской психиатрии и 60-летию кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО АГМУ (Барнаул 10–11 октября 2018 г.). – Барнаул, Томск: Изд-во Томского университета, 2018. – С. 18–20.

19. Apolipoprotein serum levels related to metabolic side effects in patients with schizophrenia / S.A. Ivanova, A.S. Boiko, **I.A. Mednova**, E.G. Kornetova, A.J.M. Loonen // European Neuropsychopharmacology – Barcelona, Spain. – 2019 – Vol. 29, Suppl. 1. – P. S115-S116.

20. Effects of antipsychotic therapy on lipid and carbohydrate metabolism of schizophrenic patients. / **I. Mednova**, A. Boiko, V. Dubrovskaya, E. Kornetova // European Neuropsychopharmacology. – Barcelona, Spain. – 2019 – Vol. 29, Suppl. 1. – P. S585-S586.

21. **Mednova, I.** Altered CRP and DHEAS serum levels in schizophrenia patients with metabolic syndrome / **I. Mednova**, A. Boiko, E. Kornetova // Abstracts of the 27th European Congress of Psychiatry, European Psychiatry. – Warsaw, Poland. – 2019. – Vol. 565. – S386.

22. **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.

23. Бойко, А.С. Особенности углеводно-липидного обмена и гормональных показателей у больных шизофренией с метаболическим синдромом. / А.С. Бойко, **И.А. Меднова** // Суздаль-2019: Материалы XIV Юбилейной Всероссийской Школы молодых психиатров (Суздаль, 17–22 апреля 2019 г.). – Суздаль, 2019. – С. 56–59.

24. Метаболомные и биохимические показатели липидного обмена у больных шизофренией / С.А. Иванова, В.В. Коваль, А.А. Черноносов, И.А. Меднова, М.Ф. Касакин, А.С. Бойко, Е.Г. Корнетова // Материалы международной научно-практической конференции «Мультидисциплинарные аспекты персонифицированного подхода к проблеме психического здоровья» и пятого российско-хорватского психиатрического симпозиума (М., 27–28 сентября 2019 г.) / Под ред. Б.Д. Цыганкова – М., 2019. – С. 150–151.

25. Анализ аминокислотного и ацилкарнитинового профиля у больных шизофренией. / А.А. Черноносов, М.Ф. Касакин, **И.А. Меднова**, Е.Г. Корнетова, С.А. Иванова, В.В. Коваль // Acta Naturae. – Спецвыпуск. – М.: Издательство «Перо», 2019 – Т. 2 – С.165.

26. The study of the regulatory hormones as a component of the pathogenesis of the metabolic syndrome in schizophrenia / A.S. Boiko, **I.A. Mednova**, E.G. Kornetova, S.A. Ivanova // Abstract of the 5th xMAP Connect – Amsterdam, the Netherlands. – 2019. – P. 57.

27. Cortisol and DHEAS related to metabolic side effects in patients with schizophrenia / S.A. Ivanova, A.S. Boiko, **I.A. Mednova**, E.G. Kornetova, A.J.M. Loonen // European Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 29, Suppl. 6. – P. S265-S266.

28. Characteristics of metabolic hormones in patients with schizophrenia with antipsychotic-induced metabolic syndrome / A.S. Boiko, E.G. Kornetova, **I.A. Mednova**, A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova // European Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 29, Suppl. 6. – P. S276-S277.

29. The effect of atypical antipsychotic therapy on hormonal and biochemical parameters in patients with schizophrenia / **I. Mednova,** A. Boiko, E. Kornetova, A. Semke, S. Ivanova // European Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 29, Suppl. 6. – P. S583-S584.

30. Amino acid and acylcarnitine levels relate with chronic schizophrenia / **I. Mednova**, A. Chernonosov, M. Kasakin, E. Kornetova, A. Semke, N. Bokhan, V. Koval, S. Ivanova. // Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology: Abstracts The 12 International Multiconference. – Novosibirsk, 2020. – P. 481.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Апо – аполипопротеин

МС – метаболический синдром

ОХС – общий холестерин

СД – сахарный диабет

ТГ – триглицерид

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности

AUC – площадь под кривой

IDF – Международная федерация диабета (International Diabetes Federation)

PANSS – Шкала позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale)