

УДК: 616.895.8-06:616-008.9

*Е.М. Денисов***ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ (СООБЩЕНИЕ 2)**

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: факторы риска, метаболический синдром, шизофрения, атипичные антипсихотики, традиционные нейролептики, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания.

Метаболический синдром (МС) – кластер наиболее значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включающий в себя взаимосвязанные между собой нарушение углеводного и липидного обмена, абдоминальное ожирение (АО) и артериальную гипертонию (АГ).

У лиц с диагностированным по современным критериям МС риск смерти от ССЗ в 2 раза, а риск их наличия в 3 раза выше, чем у людей без МС. Кроме того, больные страдающие МС, в 5 раз чаще подвержены риску развития сахарного диабета 2 типа (СД) [25]. ССЗ и СД на сегодняшний день являются ведущей причиной смерти в индустриально развитых и во многих развивающихся странах, несмотря на заметный прогресс в диагностике и лечении этих заболеваний [79].

В свою очередь своевременное выявление и лечение МС становится основой профилактики ССЗ и СД, т.к. на ранних стадиях МС является потенциально обратимым состоянием, и при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности его основных проявлений [24].

В целом факторы риска МС во многом совпадают с факторами риска ССЗ и СД [9]. Они делятся на изменяемые и неизменяемые. К изменяемым факторам риска (факторам окружающей среды) относят: гиподинамию (снижение физической активности); нерациональное питание (избыточное потребление пищи, увеличение в рационе количества углеводов и жиров, низкое потребление растительной клетчатки), стресс, курение, употребление алкоголя [44].

К неизменяемым факторам риска относятся генетическая предрасположенность, возраст и пол больного. Предполагается, что МС является наследуемым полигенным заболеванием [9].

Так, Т. Heiskanen et al. [41] при анализе результатов, проведенного ими в Финляндии ис-

следования не получили достоверных различий между больными с МС и без него по применению атипичных антипсихотиков (АА), возрасту, длительности наличия диагноза шизофрении, возрасту манифестации шизофрении, длительности и количеству госпитализаций, выраженности симптоматики шизофрении на момент осмотра. При этом доза антипсихотика в хлорпромазиновом эквиваленте была меньше у больных с МС, чем без него. Таким образом, по мнению авторов, на развитие МС может оказывать влияние не только антипсихотическая терапия, но и множество других факторов.

Т. Sohn и соавторы [32] выявили, что по частоте развития МС и большинству биохимических показателей нет разницы между госпитализованными и амбулаторными больными, между больными, получающими различные АА. Достоверная разница была только в уровне триглицеридов для групп больных, получающих различные антипсихотики. Среди обследованных больных шизофренией курили 74% мужчин и 66% женщин, тогда как в сравниваемой выборке отобранной среди населения США курили лишь 30% и 28% соответственно. Эти данные позволили сделать вывод, что больные шизофренией имеют большее количество факторов риска ССЗ, чем общая популяция, а госпитализация сама по себе не увеличивает риск развития метаболических расстройств.

J. McEvoy и соавторы [59], анализируя данные стартового исследования GATIE выявили, что распространенность МС у больных шизофренией увеличивалась с возрастом, однако она была высокой уже в младших возрастных группах (20-29 лет и 30-39 лет). МС чаще встречался у женщин, чем у мужчин и у лиц белой расы по сравнению с афроамериканцами. По мнению авторов, наличие диагноза шизофрении значительно повышал риск развития МС.

В дальнейшем J. Meyer и соавторы [61] при

изучении факторов риска развития МС среди больных шизофренией, включенных в исследование CATIE, провели сравнение пациентов с МС и без него по следующими параметрам: общий балл PANSS, оценка нейрокогнитивного статуса, качество жизни (КЖ), физическое функционирование, длительность антипсихотической терапии. Было отмечено, что МС чаще всего встречался у больных с низким КЖ, снижением функциональной активности и более продолжительным приёмом антипсихотиков. Оценка по пункту PANSS – соматическая озабоченность (G1) была выше у больных с МС.

В Бельгии М. De Hert и соавторы [33,34] оценивали увеличение риска развития МС, связанное с повышением длительности шизофрении. Обследованные больные были разделены на 4 группы с разной продолжительностью шизофрении: 100 человек (24,1%) были включены в группу с первым психотическим эпизодом (ППЭ), 130 пациентов (31,3%) с длительностью болезни до 10 лет, 106 больных от 10 до 20 лет, 79 (19%) - более 20 лет.

Пациенты с ППЭ имели нормальный средний индекс массы тела (ИМТ), с увеличением длительности заболевания значимо увеличивался вес и объем талии (максимально для длительности заболевания 10-20 лет).

Распространенность МС нарастала с увеличением продолжительности заболевания и составляла 17% для больных с ППЭ, 28,5% для пациентов с длительностью шизофрении до 10 лет, 42,4% для болящих от 10 до 20 лет, и 49,4% для страдающих шизофренией более 20 лет. Также значимые различия для этих групп больных наблюдались по всем отдельным критериям МС.

Распространенность СД и нарушений толерантности к глюкозе также росла с увеличением длительности заболевания и была выше в группе больных, получавших клозапин. С возрастом частота МС среди больных шизофренией нарастала в той же мере, как и в общей популяции.

О. Воке и соавторы [29] при поиске факторов риска МС у больных шизофренией проводили логистическую регрессионную модель с МС в качестве зависимой переменной и следующими ковариантами: пол, возраст, образование, длительность шизофрении, семейное положение, занятость, проживание в городе/деревне, наличие работы, регулярное/нерегулярное лечение. Достоверное влияние по результатам, анализа этой модели оказывали такие факторы, как женский пол, возраст, продолжительность ши-

зофрении и лечение заболевания.

В международном исследовании METEOR [34] не было обнаружено различий у пациентов с нарушениями углеводного и липидного обмена между группами больных, получающих типичные и атипичные препараты. Показатели, отражающие изменения массы тела, были несколько выше в группе АА, тогда как артериальная гипертензия (АГ) чаще наблюдалась у больных, принимавших типичные антипсихотики (47,3%).

В другом исследовании этого же коллектива авторов при ретроспективной оценке трехлетнего лечения впервые заболевших больных шизофренией типичными и атипичными нейролептиками МС более чем в 3 раза чаще выявлялся в группе, получавших препараты второго поколения [33].

При анализе литературы были отмечены работы в которых показано влияние тех или иных факторов на отдельные компоненты МС. Среди них необходимо выделить неблагоприятные факторы, которые специфичны для больных шизофренией:

1. Влияние антипсихотической терапии;
2. Влияние психопатологической симптоматики шизофрении;
3. Возможное единство наследственности и/или патогенетических механизмов развития обменных нарушений и шизофрении.

Влияние антипсихотической терапии

В связи с тем, что больные шизофренией нуждаются в многолетнем, часто пожизненном, приеме антипсихотиков, влияние препаратов этой группы на обмен веществ может становиться важной причиной, способствующей развитию нарушений метаболизма. Данные большого числа работ свидетельствуют о том, что среди антипсихотических препаратов наибольшее влияние на обмен веществ оказывают препараты второго поколения - АА [26, 49, 55, 56], из них в первую очередь - клозапин и оланзапин [26, 42, 43, 51, 66].

Известен нежелательный эффект многих антипсихотиков на рост массы тела [26]. Для анализа литературы было отобрано 81 исследование с использованием 11-ти антипсихотиков в стандартных дозах. Оценивался результат терапии длительностью 8 недель. Наибольшее повышение массы тела было отмечено при лечении клозапином (4,45 кг) и оланзапином (4,15 кг). При терапии рисперидоном отмечался рост массы в среднем на 2,10 кг. При этом АА - zipразидон практически не повышал вес тела. От-

мечено, что при приеме плацебо происходило снижение массы тела (на 0,74 кг), что было обусловлено отменой предыдущей антипсихотической терапии и тем, что психотическая симптоматика у этих пациентов была выражена больше, а значит, был более выражен стресс и чаще наблюдался отказ от еды. Следует отметить, что дозо-зависимый эффект у исследуемых препаратов проявлялся неодинаково. Так “стандартной дозой” клозапина отмечали дозу 500 мг/сут, в дозе 250 мг/сут повышение массы составляло лишь 2,96 кг. А рисперидон вызывал сходную прибавку массы тела как в дозе 10 мг/сут, так и 6 мг/сут (2,10 кг и 2,00 кг соответственно).

В.Л. Кипон и соавторы [47] исследовали динамику показателей обмена веществ в течение 3-х лет у пациентов, получавших оланзапин и галоперидол. Ими установлено, что увеличение массы тела на фоне терапии оланзапином имело высокие темпы в первые недели терапии, переходя в стадию “плато” после 39-ой недели без дальнейшего изменения. По данным С.М. Beasley и соавторов (1997) [28], “плато” увеличения веса тела при терапии оланзапином наступало уже к 18-20 неделе.

Изменение массы тела можно было объяснить блокадой некоторыми антипсихотиками гистаминовых (H1) и серотониновых (5-HT2c) рецепторов, активацией ГАМК-ергической системы, повышением уровней лептина и фактора некроза опухоли (ФНОб) [12].

В ретроспективном анализе историй болезней 92 больных N. Maninger и соавторы [57] отмечали связь между аффиностью к рецептору гистамина H1 и максимальной прибавкой в массе тела у больных принимавших клозапин, оланзапин, рисперидон, сертиндол и галоперидол; для 5-HT2c рецепторов такой связи не было обнаружено.

В многочисленных рандомизированных исследованиях было показано, что антипсихотические препараты также способны оказывать влияние на обмен углеводов и липидов.

D.C. Henderson и соавторы [42] отмечали, что у 36% больных, получавших клозапин в течение 5 лет был впервые выявлен СД. В тоже время у данных больных увеличивался вес тела и уровень триглицеридов. Эти данные были получены в небольшом открытом неконтролируемом исследовании. За 5 лет у 30 из 82 пациентов развился СД, у одного из пациентов развилась кетоацидотическая кома.

В литературе было описано несколько сотен случаев развития кетоацидоза, в том числе, при-

ведших к смертельным исходам, которые с высокой достоверностью можно было связать с приемом антипсихотиков [60,61].

Исследование С. Кого и соавт. [49] было посвящено сравнению оланзапина и рисполепта в возможности вызывать развитие СД. Из базы данных для данной работы было отобрано 9600 больных с шизофренией. Среди них было выявлено 450 больных с СД, развившимся не менее чем через 3 месяца после назначения различных антипсихотиков. Было показано, что оланзапин значительно повышает риск развития СД (более чем в 5 раз) по сравнению с типичными нейролептиками, в отличие от рисперидона.

J.P.Lindenmayer с соавторами [56] провели двойное-слепое рандомизированное исследование влияния ряда антипсихотиков на уровень глюкозы и холестерина у больных шизофренией. В анализ было включено 157 пациентов с нормальным уровнем глюкозы. Исследование состояло из двух этапов: 1-ый-прием фиксированных доз препаратов (500 мг клозапина, 20 мг оланзапина, 8 мг рисполепта, 20 мг галоперидола), 2-ой - шестинедельного периода терапии с переменными дозами препаратов. Было выявлено достоверное повышение уровня глюкозы при терапии клозапином, оланзапином и галоперидолом, но не рисполептом. Уровень холестерина достоверно увеличивался при терапии клозапином и оланзапином.

В 2005 году D.C.Henderson и соавторы [43] провели исследование, направленное на изучение патогенетических механизмов развития СД при использовании различных нейролептиков для лечения шизофрении. Было отобрано 36 пациентов (средний возраст 41 год) без отягощенной наследственности, без ожирения и СД. В течение нескольких лет каждый больной получал стабильную дозу того или иного антипсихотика. Группы были сопоставимы. Для каждого пациента определялся уровень глюкозы натощак, уровень инсулина, гомеостатическая модель определения инсулинорезистентности (НОМА-IR). Необходимо отметить, что приём клозапина и оланзапина в большей степени вызывал инсулинорезистентность, чем рисперидон. В противоположность этому у пациентов, получавших рисперидон увеличивался индекс чувствительности к инсулину.

По мнению M.O Sowell [74], патогенез инсулинорезистентности при лечении оланзапином и клозапином был обусловлен увеличением массы жировой ткани, непосредственным действием препаратов на обмен инсулина за счет подав-

ления бета клеток поджелудочной железы в результате блокады 5-НТ1а рецепторов, снижением чувствительности тканей к инсулину.

Как было указано выше, АА способны оказывать влияние не только на углеводный, но и на липидный обмен. Так, в рандомизированном, двойном-слепом исследовании J.P. Lindenmayer [56] показал увеличение уровня общего холестерина у больных шизофренией через 8 недель при лечении клозапином и оланзапином, в отличие от приёма рисперидона и галоперидола.

При изучении частоты развития дислипидемии у 606 стационарных больных, принимавших АА, она была выявлена у 66-68% больных [67]. По данным британского исследования с ретроспективным анализом историй болезни, риск развития дислипидемии был в 3 раза выше при лечении оланзапином по сравнению с традиционными нейролептиками [49]. В отношении рисперидона достоверных различий обнаружено не было [12, 65].

По результатам стартового обследования в исследовании САПЕ между больными с МС и без него не было выявлено разницы в длительности использования антипсихотической терапии [61]. В тоже время, при сравнении эффективности и безопасности использования различных антипсихотиков второго поколения (оланзапина, кветиапина, рисперидона, зипразидона и клозапина) и традиционного нейролептика этаперазина, было выявлено, что использование оланзапина и клозапина, достоверно чаще приводило к изменению параметров обмена веществ [54].

Пациенты, принимавшие оланзапин, имели наибольшее увеличение массы тела, 30% из них имели увеличение веса тела более чем на 7%. У пациентов, получавших оланзапин, наблюдалось, значимое повышение общего холестерина (среднее увеличение на  $9,7 \pm 2,1$  мг/дл), триглицеридов (среднее увеличение на  $42,9 \pm 8,4$  мг/дл) и гликозилированного гемоглобина (среднее увеличение на  $9,7 \pm 2,1$  мг/дл) со статистически значимой, разницей в увеличении этих показателей по сравнению с другими препаратами.

М.Ж. Rajonk [66] в своей работе исследовал общий диабетогенный потенциал нейролептиков, используя определение ранжированного риска развития СД и связанных с диабетом симптомов для различных препаратов. По каждому пункту каждый из четырех препаратов получал оценку от 1 до 4 в соответствии с местом, который этот препарат занимал по силе своего эффекта, т.е. меньшие значения соответствовали

большому влиянию на обмен веществ. По мнению этого автора, наибольшим влиянием на развитие нарушений обмена веществ обладали оланзапин и клозапин.

Действие антипсихотиков на секрецию гормона жировой ткани лептина было показано в некоторых работах. По данным более 20 исследований уровня лептина при назначении клозапина и оланзапина, уровень лептина быстро и значимо повышался при назначении этих препаратов. Быстрый рост уровня лептина при лечении клозапином и оланзапином было связано, как с ростом количества жировой ткани, так и с нарушениями обмена лептина (например, чувствительности к нему рецепторов или центральной регуляции), что в свою очередь приводило к увеличению массы тела.

В противоположность описанным данным, в нескольких исследованиях было показано, что у больных, использующих традиционные нейролептики или не получающих антипсихотическую терапию вовсе, также повышался риск обменных нарушений. S. Mukherjee [62] среди 96 больных шизофренией в Италии выявил более чем двукратное увеличение частоты СД среди больных шизофренией.

В работе M.I. Subramaniam с соавт. [76] был выявлен СД у 16% пациентов, нарушение толерантности к глюкозе у 30%, что было в 2 раза больше, чем в общей популяции. Все обследованные пациенты получали только традиционные нейролептики. Патогенетически влияние на обменные процессы традиционных нейролептиков было связано с увеличением уровня пролактина за счет блокады дофаминовых рецепторов в тубероинфундибулярном тракте. Повышение уровня способствовало увеличению веса тела за счет снижения чувствительности к инсулину и дальнейшего нарушения уровня андрогенов и эстрогенов [27].

Большинство современных исследователей сходятся во мнении, что антипсихотические препараты косвенным, и пока еще не до конца изученным образом, способны оказывать влияние на все компоненты МС. Наиболее выраженное негативное действие имеют клозапин и оланзапин [31].

В 2004 году Американская Диабетическая Ассоциация, Американская Психиатрическая Ассоциация, Американская Ассоциация Клинических Эндокринологов под влиянием большого количества накопленных данных об обменных нарушениях, вызванных использованием АА, опубликовали консенсус, в котором отме-

тили опасное влияние оланзапина и клозапина на вес тела, увеличение риска развития СД и дислипидемии.

Влияние психопатологической симптоматики шизофрении

Больные шизофренией чаще подвержены стрессу, как от реальных стрессоров (финансовые трудности, проблемы с работой, социально-трудовая дезадаптация), так и от псевдострессоров (бред, галлюцинации, тревога, страх, возбуждение) [36]. Стресс вызывает активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и повышение уровня кортизола, приводит к повышению артериального давления. Существуют данные, подтверждающие широкую распространенность дисфункций гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси у больных шизофренией [82,83].

Отмечалось снижение чувствительности во время дексаметазонового теста [80] и повышение базального уровня кортизола у больных шизофренией при сравнении с психически здоровыми людьми [53,82]. При этом некоторыми исследователями отмечалась связь увеличения уровня кортизола с выраженностью позитивной симптоматики [46, 81], тогда как другими – с большей выраженностью негативных расстройств [64, 77].

Длительная гиперкортизолемиа у больных шизофренией может приводить к нарушению обмена углеводов и липидов, инсулинорезистентности, абдоминальному ожирению [36, 78]. Это также может обуславливать предположение, что большая, выраженность психических расстройств на момент обследования, может приводить к выявлению большего количества метаболических нарушений [45].

В настоящее время еще один гормон гипоталамо-гипофизарно адреналовой оси - дегидроэпиандростерон (ДГЭА) привлек особое внимание исследователей. Известно, что ДГЭА оказывает нейропротективное и стрессопротективное действие, защищая организм от негативного воздействия повышенной секреции кортизола, стимулирует рост нервной ткани, уменьшает апоптоз нервных клеток, обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием [10, 57].

Показатели ДГЭА и отношение кортизол/ДГЭА прежде уже изучались у больных шизофренией, в т.ч. низкие значения ДГЭА рассматривались как значимый предиктор ответа на антипсихотическую терапию, отмечалась зависимость уровня ДГЭА с тревогой и депрессией,

когнитивными расстройствами [39, 69].

Оценивалась реактивность синтеза ДГЭА в ответ на введение адренокортикотропного гормона, хориогонадотропного гормона, при этом отмечалась сниженная реактивность, которая дополнительно снижалась с увеличением длительности шизофрении [15].

Первые попытки использовать ДГЭА для лечения больных шизофренией предпринимались еще в начале 50-гг [75].

В работе А. Elias [39] приведен обзор всех проспективных исследований препаратов ДГЭА, которые назначались в дополнение к антипсихотической терапии при лечении шизофрении. Одновременно с этим у психически здоровых людей был выявлен значимый эффект препаратов ДГЭА при лечении и профилактике МС и абдоминального ожирения [80].

Несомненный, интерес представляли собой работы, в которых рассматривались конституциональные особенности больных шизофренией в зависимости от типов течения шизофрении. Ф.А. Вайндрух [4] в обзоре литературы приводяли данные исследований, свидетельствующие о том, что больные с астенической конституцией заболевали раньше пикников, чаще имели непрерывное течение с выраженными негативными расстройствами, отмечали менее выраженные продуктивные расстройства. Больные с пикническим телосложением наблюдали более выраженную продуктивную, аффективную патологию, эти больные были более синтонны и чаще имели более доброкачественное течение болезни.

Позже Э.А. Трофимова и соавт. [23] произвели антропометрическое обследование 659 больных шизофренией (395 мужчин и 264 женщины), госпитализированных в один из московских психиатрических стационаров. По результатам этих авторов при шизофрении у лиц астенической конституции чаще заболевание манифестировало в детском возрасте, чаще отмечалось непрерывное течение (преимущественно за счет вялотекущих форм). Больные с пикнической конституцией чаще имели злокачественное течение шизофрении, чаще отмечали выраженный эмоционально-волевой дефект.

Изучение связей психических состояний и АГ имеет большую историю. В 30-е годы XX столетия создателем “нейрогенной концепции” АГ стал Г.Ф. Ланг [13]. Согласно автору, “гипертоническая болезнь (ГБ) возникает как невроз высших нервных центров нейрогуморального, регулирующего артериальное давление аппарата”.

Этот невроз он считал проявлением “застойности раздражительных процессов в соответствующих нервных центрах гипоталамической области или коры больших полушарий”, которая “развивается под влиянием длительных заторможенных с отрицательных эмоций и аффектов”. Яркими примерами, которыми Г.Ф. Ланг иллюстрировал свою теорию, были многочисленные случаи острого значительного повышения АД с последующей хронизацией и морфологическими изменениями в заблокированном Ленинграде. При этом при длительном голодании, характерна была тенденция к артериальной гипотензии, поэтому эпидемиоподобный подъем распространенности АГ в заблокированном Ленинграде отмечался после улучшения-продовольственного снабжения, сменив собой алиментарную дистрофию [21].

Таким образом, можно предполагать, что длительный стресс, в котором находятся больные шизофренией, может напрямую способствовать формированию АГ, особенно в условиях избыточного питания, а значения АД должны быть выше во время обострения продуктивной симптоматики.

Однако в некоторых публикациях коморбидность шизофренией и АГ рассматривается как сравнительно редкое явление. Например, М.Д. Пятав [19] выявил ГБ лишь у 2,65% больных шизофренией (у 100 из 3760 больных), при этом при шизофренией отмечалось относительно благоприятное течение (ГБ). По мнению этого автора, эмоционально-волевой дефект блокирует развитие ГБ.

А.Ю. Третьяков и соавторы [23] выявили АГ у 17,1% больных шизофренией (у 102 из 595 обследованных), что было меньше, чем в группе контроля, состоящей из психически здоровых людей, находящихся под наблюдением в поликлинике или соматическом стационаре (в группе контроля частота АГ составила 27,6%). Изучая подгруппы пациентов, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении, получающих антипсихотики и не получающих антипсихотики, авторы пришли к заключению, что психофармакологическая терапия не влияет на частоту АГ при шизофренией, тогда как у лиц с эмоционально-волевым дефектом частота АГ была ниже, чем у лиц без дефекта.

Существуют и противоположные данные, свидетельствующие о более высокой частоте [37] АГ у больных шизофренией при сравнении с психически здоровыми людьми [7, 32].

Отмечается, что инсулинорезистентность и

СД участвуют в развитии поздней дискинезии у больных шизофренией [73]. Эмоционально-волевые расстройства, свойственные шизофренией, могут способствовать формированию нездорового образа жизни у этой категории больных (курение, гиподинамия, нездоровое питание, недостаточное внимание своему соматическому здоровью, ожирение).

В некоторых работах в США было выявлено, что 85% больных шизофренией курят в отличие от 23% курящих в общей популяции [40]. В исследовании, проведенном в Шотландии, курили 70% больных, что было в 2 раза больше, чем среди прочего населения этой страны [58].

О.В. Рыжкова [20] в России при обследовании 121 больного шизофренией выявила, что курят 77% больных (100% мужчин и 47% женщин).

Больные шизофренией имеют меньший уровень физической активности, чем здоровые [30]. Можно предполагать, что эти различия увеличиваются с увеличением выраженности негативной симптоматики шизофренией.

Страдающие шизофренией, по данным исследований, проведенных в Англии, достоверно чаще здоровых употребляли в пищу жиры и реже клетчатку [30, 58]. Это было связано с худшим уровнем жизни.

Было проведено рандомизированное клиническое исследование, в котором пациенты были разделены на 3 группы: первой в течение 6 месяцев бесплатно предлагались фрукты и овощи; во второй кроме предложения овощей и фруктов проводилось обучение правильному питанию; в третьей пищевой рацион был оставлен без изменений. В ходе исследования больные в группах, где бесплатно предлагались фрукты и овощи, стали значительно больше употреблять их в пищу, чем прежде (только 1 пациент из 69 отказался), но после завершения исследования, их пищевой рацион вернулся к тому, что было до исследования [58]. Авторы работы наибольшее значение в этом отводят низкому экономическому уровню больных и предлагают вводить программы, в которых вместе с обучением больных шизофренией правильному питанию, бесплатно раздавались бы свежие овощи и фрукты.

Недостаточное внимание своему соматическому здоровью, часто наблюдается у больных шизофренией [63, 30]. Н.Г. Незнанов [18]. отмечал у больных шизофренией гипонозогнозический и анозогнозический тип отношения к наличию и симптомам ИБС, что приводил к большому числу невыявленных случаев ИБС у этой ка-

тегории больных. Такой тип отношения к соматической болезни был связан недостаточностью эмоциональных и поведенческих реакций на боль, обусловленной эмоционально-волевым дефектом и нарушениями болевой чувствительности [14, 18].

Ожирение часто также рассматривали, как результат неблагоприятного воздействия факторов внешней среды, особенно при сочетании с неправильным питанием и недостаточным вниманием к своему соматическому здоровью. По современным данным у 45-55% больных шизофренией выявлялось ожирение (в 1,5-2 раза чаще, чем среди психически здоровых людей [26].

Возможное единство наследственности и/или патогенетических механизмов развития обменных нарушений и шизофрении

Особенности соматической сферы больных шизофренией часто рассматривались как одно из проявлений их основного болезненного процесса. Такими характерными для шизофрении соматическими знаками долгое время считали общую астеническую конституцию [11], слабость и повышенную заболеваемость легочным туберкулезом, другими инфекционными болезнями [6], недостаточность мезенхимы [2], врожденную гипоплазию сердца и крупных сосудов [19] и пр. Однако во второй половине 20 века произошли явные изменения в соматической сфере больных, которые могли быть объяснены патоморфозом болезни в результате улучшения условий внешней среды.

В настоящее время выраженных соматических изменений, обусловленных самим психозом у больных шизофренией не встречается, отклонения сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем преимущественно имеют функциональный характер [9].

В то же время, у больных шизофренией всегда выявляли значимые особенности обмена веществ, которые не могут быть объяснены условиями жизни или антипсихотической терапией [3, 17, 31].

Так, у больных шизофренией отмечались низкие уровни сахара, но извращенные сахарные кривые, медленное снижение уровня глюкозы после нагрузки, недостаточная чувствительность к инсулину [1, 5, 17].

Существуют наблюдения, о высокой распространенности расстройств обмена глюкозы у первичных больных шизофренией, не имевших прежде симптомов шизофрении и, никогда, не получавших антипсихотиков [70, 78]. Так, в работе М. Ryan и соавторы [70] у 26 больных с

ППЭ в сравнении со здоровыми добровольцами выявили значительные изменения углеводного и липидного обмена (у 15% больных шизофренией было выявлено нарушение толерантности к глюкозе против 0% у здоровых людей).

При этом, как отмечалось в данной публикации, обе группы были сопоставимы по демографическим, антропометрическим показателям и образу жизни [72]. Указанные результаты позволяют предполагать, что расстройства метаболизма у больных шизофренией развиваются вне зависимости от медикаментов и особенностей образа жизни [78].

В своей работе В.М. Морковкин [17] выявили у больных шизофренией достоверное снижение уровня общего холестерина НЭЖК, а также тенденцию к повышению концентрации триглицеридов, изменение активности ферментов, участвующих в обмене липидов. Последнее приводит к изменению обмена липидов в т.ч. фосфолипидов, входящих в состав клеточных мембран [8].

В исследовании J.H. Thakore [78] изучалось количество абдоминального жира (данные компьютерной томографии) у больных шизофренией и здоровых людей. У страдающих шизофренией (как в группе получавших прежде терапию нейролептиками, так и не получавших) количество жировой ткани значительно превышало такие показатели в группе контроля. Эти данные позволили авторам предположить, что больные шизофренией имеют склонность к развитию абдоминального ожирения и это связано у них с наличием основного заболевания.

Имеется достаточно большой разброс данных в отношении частоты семейного анамнеза СД у больных шизофренией. J.B. Dynes в 1969 году [38] сообщил, что до 50% пациентов имеют наследственную отягощенность СД против 4,6% в общей популяции. J. Lamberty и соавторы [52] выявили отягощенную наследственность у 17% пациентов, а E. Shiloah [72] у 19% больных.

Отсутствие роста распространенности МС с увеличением длительности шизофрении, выявленное в нескольких исследованиях [61, 29], в сочетании с общей высокой распространенностью МС у больных шизофренией может свидетельствовать о наличии “изначальной” предрасположенности к развитию обменных нарушений у этой категории больных [31].

Имеются данные о значимом и устойчивом снижении уровня апополипротеина А1 у больных шизофренией [17, 50, 45]. Аполиполипротеин А1 является белковой составляющей ЛПВП, а

снижение ХС ЛПВП является одним из компонентов МС. Так в ходе масштабной работы, затрагивавшей изучение различных обменных процессов у больных шизофренией, был выявлен феномен гипоальфа-липопротеидемии (ГАЛП), высокоспецифичный для больных шизофренией [17].

Корреляция низкого уровня альфа-липопротеидов и диагноза шизофрении в этой работе была настолько выражена и постоянна (не было зависимости от формы шизофрении, состояния больного, возраста, лечения, которое он получал и пр.), что позволила авторам предложить использовать уровень альфа-липопротеидов в крови для верификации диагноза шизофрении, в т.ч. в диагностически спорных случаях.

Высказывалась гипотеза, что диабет и метаболические расстройства - интегральная часть шизофрении, которая, возможно, лишь только демаскируется антипсихотическими препаратами и неблагоприятными факторами жизни [48]. Возможно, это может быть связано с неизвест-

ными изменениями на биохимическом уровне, нарушениями центральной регуляции обменных процессов или генетической взаимосвязью этих состояний [45].

Таким образом, на основании литературных данных можно сделать следующие выводы:

Больные шизофренией имеют высокую распространенность факторов риска обменных нарушений. Некоторые из них являются специфичными для этой категории больных, другие неспецифичными, но изменяющимися под воздействием различных факторов. Независимое влияние каждого из этих факторов на формирование МС еще не установлено.

Можно предположить, что вес каждой группы факторов риска может значительно различаться в различных странах в виду генетических, социально-экономических различий, особенностей терапии шизофрении и т.д. Дополнительно изучения требуют влияние клинико-динамических характеристик шизофрении и развития обменных нарушений.

*Є.М. Денисов*

## **ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМА У ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ (ПОВІДОМЛЕННЯ 2)**

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

В даній роботі проведений літературний огляд поширеності, фактори ризику розвитку метаболічного синдрому у хворих на шизофренію. Відмічені основні механізми формування МС при проведенні антипсихотичної терапії, вплив психопатологічної симптоматики на розвиток метаболічного синдрому. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 2011. — № 2 (27). — С. 82-91).

*E.M. Denysov*

## **RISK FACTORS OF DEVELOPMENT OF THE METABOLIC SYNDROME IN PATIENT WITH SCHIZOPHRENIA (REPORT 2)**

Donetsk National Medical University by named M. Gorkiy

In this work we performed the review of prevalence, factors of hyphen of development of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. In this work was showed influence of different antipsychotics is on gain in weight of patients, disturbance of metabolism of lipids and glucose. The basic mechanisms of forming metabolic syndrome of are marked during the lead through of antipsychotic therapy. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2011. — № 2 (27). — P. 82-91).

### *Литература*

1. Бабаскин, П.М. Прикладная биохимия шизофрении: автореф. дис... д-ра. биол. наук / Бабаскин П.М.; М. 1985 - 32 с.
2. Белецкий, В.К. О характере шизофренического процесса / В.К.Белецкий // Труды 2-ого всесоюзного съезда невропатологов и психиатров - М.: Издание организационного комитета съезда, 1937.- Вып. IV.-С. 382-415.
3. Вартамян М.Е. Биологические нарушения и их биологическая детерминация / М.Е.Вартамян // Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование / под ред. А.В.Снежневского. - М.: Медицина, 1972. - С 338-379.
4. Вайндрух, Ф.А. Конституция и психозы (телосложение и психозы). Обзор литературы / Ф.А.Вайндрух, К.Н.Назаров // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1973. - Т. 73. - Вып. 1 - С. 140-147.
5. Гамбург, А.Л. Адренорегулирующие и инсулиноподобные влияния в регуляции уровня сахара в крови при шизофрении / А.Л.

Гамбург // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С.Корсакова. - 1963 - Т. 63. - Вып. 9.- С. 1398-1405.

6. Гиляровский, В.А. Психиатрия; Руководство для врачей и студентов / В.А.Гиляровский — М.-Л.: Биомедгиз, 1935. - 750 с.

7. Гусева, Л.Я. Смертность и причины смертности больных шизофренией: автореф; дис: .. канд. мед. наук. / Л.Я.Гусева; Московский НИИ-психиатрии. - М., 1969: - 17 с.

8. Зиньковский, А.К. Особенности изменения обмена фосфолипидов у больных параноидной формой шизофрении / А.К.Зиньковский, И.В.Прошенко // Взаимодействие науки и практики в современной психиатрии: материалы российской конференции, Москва; 9-11 октября.-2007 г.- М., 2007. - с. 330-333.

9. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушения обмена углеводов. Метаболический синдром и сахарный диабет/ В.В.Щолгов, А.В. Селиванова -М-Тверь: Триада, - 2006.- 128 с.

10. Иванова; С.А. Влияние терапии атипичным нейролептиком сероквелем на апоптоз клеток периферической крови и уровень дегидроэпандростерона у больных резидуальной шизофренией / С.А.Иванова, А.В.Семке // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2006. -Т.1, №2. - С.45-49.
- 11.Кречмер, Э. Строение тела и характер / Э.Кречмер: пер. со 2-ого нем. изд. - Изд. М.-Л.: Гос. изд., 1930. - 304 с.
12. Ладыженский, М.Я. Метаболические нарушения при лечении больных шизофренией / М.Я.Ладыженский, С.Н.Мосолов, А.В.Потапов, П.В.Рыбкин, О.В.Сердитов // Русский медицинский журнал. - 2008. - Т. 16, № 15. - С. 1028-1039.
13. Ланг, Г.Ф. Гипертоническая болезнь / Г.Ф.Ланг - Л.: Медгиз 1950 - 496 с.
14. Лебедев, Б.А. Особенности формирования внутренней картины болезни у больных эндогенными психозами / Б.А.Лебедев, В.И.Крылов, Н.Г.Незнанов // Журн. невропатол. и психиатр, им. С.С.Корсакова. - 1991. - № 5. - С. 56-58.
15. Минскер Э.И. Реактивность некоторых звеньев эндокринной системы при различных формах течения шизофрении. Сообщение 1 / Э.И.Минскер // Журн. невропат. и психиатр, им. С.С.Корсакова. - 1963. - Т. 63, вып. 9. - С. 1388 - 1397.
17. Морковкин, В.М. Патохимия шизофрении / В.М.Морковкин, А.В. Картелишев - М.: Медицина, 1988. - 256 с.
18. Незнанов Н.Г. Влияние ишемической болезни сердца на проявления, течение, терапию психических заболеваний: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Незнанов Н.Г.; Л.: Ленингр. научн.-исслед. психоневрологический инст. им. В.М.Бехтерева. - Л., 1985. - 25 с.
19. Пятов, М.Д. Данные сердечно-сосудистой системы при шизофрении: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Пятов М.Д.; Ленингр. научн.-исслед. психоневрологический инст. им. В.М.Бехтерева. - Л., 1966 - 18 с.
20. Рыжкова, О.В. Некоторые аспекты ИБС у психических больных: автореф. дис. ...канд. мед. наук / Рыжкова О.В.; Томск, 1999. - 15 с.
21. Симоненко, В.Б. Артериальная гипертензия при экстремальных ситуациях / В.Б.Симоненко, АЛ.Фисун, Ю.В.Овчинников, А.С.Александров // Клиническая медицина. - 2007. - Т. 85, вып. 10. - с 1-10.
22. Третьяков, А. Ю. Популяционные модели в изучении неврогенных детерминант артериальной гипертензии. Сообщение 1: Особенности артериальной гипертензии при шизофрении / А.Ю.Третьяков, С.П.Захарченко, О.И.Смирнова, Ю.А.Хоценко, А.Л.Григоренко // Клиническая медицина. - 2007. - № 11. - С. 31-36.
23. Трофимова, Э.А. Клинико-антропометрическое изучение больных шизофренией / Э.А.Трофимова, И.Д.Лукашева // Журн. невропатол. и психиатр. - 1975. -Т. 75, вып. 1. - С. 73-78.
24. Чазова, И.Е. Метаболический синдром / И.Е.Чазова, В.Б.Мычка - М.: Медиа Медика, 2004. - 168 с.
25. Alberti, K.G. The metabolic syndrome - a new worldwide definition / K.G.Alberti, P.Zimmer, J.Shaw and IDF Epidemiology Task Force Consensus Group // Lancet. - 2005. - Vol. 366. - P. 1059 - 1062.
26. Allison D.B., Mentore J.L., Neo M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // Am. J. Psychiatry. - 1999. - Vol. 156. - P. 1686-1696.
27. Baptista T. Body weight induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management // Acta Psychiatr. Scand. - 1999. - Vol. 100. - P. 3-16.
28. Beasley C.V.Jr., Sanger T., Satterlee W. et al. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial // Psychopharmacology. - 1996. - Vol. 124. - P. 159-167.
29. Boke, O. Prevalence of metabolic syndrome among inpatients with schizophrenia / O.Boke, S.Aker, G.Sarisoy et al. // International Journal Psychiatry in Medicine. - 2008. - Vol. 38., № 1. - P- 103-112.
30. Brown, S. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia / S.Brown, J.Birtwistle, L.Roe et al. // Psychological Medicine. - 1999 -Vol. 29.-697-701.
31. Bushe C. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia / C.Bushe, R.Holt // British Journal of Psychiatry. - 2004. - Vol. 184., suppl. 47. - P. 67-71.
32. Cohn, T. Characterizing Coronary Heart Disease Risk in Chronic Schizophrenia: High Prevalence of the Metabolic Syndrome / T.Cohn, D.Prud'homme, D.Streiner, H.Kameh, G.Remington // Canadian Journal of Psychiatry. - 2004. - Vol. 49. - P. 753-760.
33. De Hert M., van Winkel R., van Eyck D. et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study // Clin. Prac. Epidemiol. Ment. Health. - 2006. - Vol. 2. - P. 14-18.
34. De Hert, M. Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: the METEOR study / M. DeHert, B. Falissard, M. Mauri et al. // Eur Neuropsychopharmacol. - 2008 (a). - Vol. 18., Suppl. 4. - P.444.
35. De Hert, M. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review / M. De Hert, V. Schreurs, K. Smeets et al. // Schizophr. Res. - 2008 (b). - Vol. 101 (1-3). - P. 295-303.
36. Dinan, T. Stress in genesis diabetes mellitus in patient with schizophrenia: analysis / T.Dinan // British Journal of Psychiatry. - 2004. - Vol. 184, suppl. 47. - P. 72-75.
37. Dixon L., Postrado L., Delahanty J. et al. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health // J. Nerv. Ment. Dis. - 1999. - Vol. 187. - P. 496-502.
38. Dynes, J. B. Diabetes in schizophrenia and diabetes in nonpsychotic medical patients // Diseases of the Nervous System. - 1969. -Vol. 30.-P. 341-344.
39. Elias, A. Testosterone for schizophrenia / A.Elias, A.Kumar // Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 - Issue 3 - Art. No.: CD006197. DOI: 10.1002/14651858.
40. Goff, D. Medical morbidity and mortality in schizophrenia: Guidelines for Psychiatrists / D.Goff, C.Certher, A.Evins, D.Henderson et al. // Journal of Clinical Psychiatry. - 2005. - Vol. 66. - №2. - P. 183-194.
41. Heiskanen, T. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia / T.Heiskanen, L.Niskanen, R. Xyytikainen et al // Journal of Clinical Psychiatry. -2003. - Vol. 64. -P. 575-579.
42. Henderson D.C., Cagliero E., Gray C. et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study // Am. J. Psychiatry. - 2000. - Vol. 157. - P. 975-981.
43. Henderson, D.C. Glucose Metabolism in Patients With Schizophrenia Treated With Atypical Antipsychotic Agents / D.C.Henderson, E.Cagliero, P.Copeland, C.Borba et al. // Arch Gen Psychiatry. - 2005. - Vol. 62.-P. 19-28.
44. Holt, R. Diagnosis, epidemiology and pathogenesis of diabetes mellitus: an update for psychiatrists / R.Holt // British Journal of Psychiatry. - 2004. - Vol. 184, suppl. 47. - P. 55 - 63.
45. Huang, J. Independent protein-profiling studies show a decrease in - apolipoprotein AI levels in schizophrenia CSF, brain and peripheral tissues / J.Huang, L.Wang, S.Prabakaran, M.Wengenroth et al. // Molecular Psychiatry. - 2008. - Vol. 13 - № 12. - P. 1118-1128.
46. Kaneko, M. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic schizophrenia: association with clinical features / M.Kaneko, F.Yokoyama, Y.Hoshino, K.Takahagi et al. // Neuropsychobiology. - 1992.-Vol. 25.-P. 1-7.
47. Kinon B.J., Basson B.R., Gilmore J.A. et al. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. - 2001. - Vol. 62. - P. 92-100.
48. Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective / D.Kohen // British Journal of Psychiatry. - 2004. - Vol 184, suppl. 47. - P. 64-66.
49. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J. et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients // Arch. Gen. Psychiatry. - 2002. - Vol. 59. - P. 1021-1026.
50. La, Y.J. Decreased levels of apolipoprotein A-I in plasma of schizophrenic patients / Y.J.La, C.L.Wan, H.Zhu, Y.F.Yang et al. // Journal of Neural Transmission. - 2007. - Vol. 114, № 5. - P. 657-663.
51. Lambert, J. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among Patients Receiving Clozapine / J.Lambert, D.Olson, J.Crilly, et al. // Am. J. Psychiatry. -2006.-Vol. 163.-P. 1273-1276.
52. Lambert, J. Prevalence of adult-onset diabetes among outpatients receiving antipsychotic drugs. / J.Lambert, J. Crilly, K.Maharaj et al // Schizophrenia Research. - 2003. - Vol. 60 (suppl.) - P. 360.
53. Lammers, C.H. Combined dexamethasone/corticotrophin-releasing hormone test in patients with schizophrenia and in normal controls / C.H.Lammers, D.Garcia-Borreguero, J.Schmider et al. // Biol Psychiatry. - 1995. - Vol. 38. - P.803-807.
54. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // N. Engl. J. Med. - 2005. - Vol. 353. - P. 1209-1223.
55. Lindenmayer J.P., Nathan A.-M., Smith R. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics // J. Clin. Psychiatry. - 2001. - Vol. 62, Suppl. 23. - P. 30-38.
56. Lindenmayer, J.-P. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics / J.P.Lindenmayer, P.Czobor, J.Volavka et al. // American Journal of Psychiatry. - 2003. - Vol. 160. - P. 290-296.
57. Maninger, N. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS) / N.Maninger, O.Wolkowitz, V.Reus, E.Epel, S.Mellon // Frontiers in Neuroendocrinology. - 2009. - Vol. 30. - P. 65-91.
58. McCreadie, R. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia / McCreadie R. on behalf of the Scottish schizophrenia lifestyle group // British J Psychiatry. - 2003. - Vol. 183. - P. 534 - 539.
59. Mc Evoy J.P., Meyer J.M., Goff D.C. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from CATIE schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III // Schizophr. Res. - 2005. - Vol. 80. - P. 19-32.
60. Melkersson, K. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. / K.Melkersson, M.L.Dahl // Drugs. - 2004. - Vol. 64. - P. 701-723.
60. Meyer, J. Metabolic syndrome and schizophrenia / J.M.Meyer, S.M.Stahl // Acta Psychiatr. Scand. - 2009. - Vol. 119. - P. 4-14.
61. Meyer, J. Lieberman J. The CATIE Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the Metabolic Syndrome / J.Meyer, H.Nasrallah, J.McEvoy et al. // Schizophrenia Research. -

2005.-Vol. 80(1).-P. 9-18.

62. Mukherjee, S. Diabetes mellitus in schizophrenic patients / S.Mukherjee, P.Decina, V.Bocola et al. // *Comprehensive Psychiatry*. - 1996. - Vol. 37.-P. 68-73.

63. Newman, S.C.Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study / S.C.Newman, R.C.Bland // *Canadian Journal of Psychiatry*. - 1991. - Vol. 36 (4). - P. 239-245.

64. Newcomer, J.W. Symptomatology and cognitive impairment associate independently with post-dexamethasone Cortisol concentrations in unmedicated schizophrenic patients / J.W.Newcomer, W.O.Faustman, H.A.Whiteford et al. // *Biol. Psychiatry*. - 1991. - Vol. 29. - P. 855-864.

65. Newcomer, J.W. Metabolic Syndrome and Mental Illness / J.W.Newcomer // *Am. J. Manag. Care*. - 2007. - Vol. 13. - P. 170-177.

66. Pajonk, M.E.J. Lean Risk and possible causes for developing diabetes mellitus in patient with atypical antipsychotics / M.E.J. Pajonk // 5-th International Congress of Neuroendocrinology, 31 August -4 September, 2002, Bristol, UK.

67. Paton, C Obesity, dyslipidaemias and smoking in an inpatient population treated with antipsychotic drugs / C.Paton, R.Esop, C.Young, D.Taylor // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. - 2004. - Vol. 110 (4). - P. 299-305.

68. Ritsner, M. Improvement of sustained attention and visual and movement skills, but not clinical symptoms, after dehydroepiandrosterone augmentation in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebocontrolled, crossover trial / M.Ritsner, A.Gibel, Y.Ratner // *J.Clin. Psychopharmacol.* - 2006. - Vol. 26 (5) - P. 495-499.

69. Ritsner, M, Maayan R, Gibel A, et al Differences in blood pregnenolone and dehydroepiandrosterone levels between schizophrenia patients and healthy subjects. // *Eur Neuropsychopharmacol.* - 2007 - Vol. 17(5) - P. 358-65.

70. Ryan, M. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug patients with schizophrenia / M.Ryan, P.Collins, J.H.Thakore // *American Journal of Psychiatry*. - 2003. - Vol. 160. - P. 284-289.

71. Sernyak M.J., Leslie D.L., Alarcon R.D. et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. - 2002. - Vol. 159. - P. 561-566.

72. Shiloah, E. Effect of psychotic stress in non-diabetic subjects on beta-cell function and insulin sensitivity / E.Shiloah, S.Witz, Y.Abramovich et al. // *Diabetes Care*. - 2003. - Vol. 26. - P. 1462-1467.

73. Schultz, S.K. Impaired glucose tolerance and abnormal movements in patients with schizophrenia / S.K.Schultz, S.Arndt, B-H.Ho, S.Oliver, N.Andreassen // *Am. J. Psychiatry*. - 1999. - Vol. 156. - P. 640-642.

74. Sowell, M.O. Hyperglycemic clamp assessment of insulin secretory responses in normal subjects treated with olanzapine, risperidone, or placebo / M.O.Sowell, N.Mukhopadhyay, P.Cavazzoni et al // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* - 2002. - Vol. 87. - P. 2918.

75. Strauss, E.B. Use of Dehydroisoandrosteron in Psychiatric Clinic / E.B.Strauss, D.E.Sands, A.M.Robinson // *British Medical Journal* - 1952.-Vol. 2. - P. 64-66.

76. Subramaniam, M. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia / M.Subramaniam, S.-A.Chong S, E.Pek // *Canadian Journal of Psychiatry*. -2003. - Vol. 48. - P. 345-347.

77. Tandon, R. Dexamethasone suppression test in schizophrenia: relationship to symptomatology, ventricular enlargement, and outcome / R.Tandon, C.Mazzara, J.DeQuardo et al. // *Biol Psychiatry*. - 1991. - Vol. 29. - P. 953-964.

78. Thakore, J.H. Metabolic disturbance in first-episode schizophrenia / J.H.Thakore // *British Journal of Psychiatry*. - 2004. - Vol. 184, suppl.47.-P. 76-79. Tyroler, H.A. Coronary heart disease epidemiology in the 21st century / H.A.Tyroler // *Epidemiol. Rev.* - 2000. - Vol. 22. - P. 7 - 13.

80. Villareal, D.T. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men. A randomized controlled trial / D.T.Villareal, J.O.Holloszy // *JAMA* - 2004. — Vol. 292. - No. 18. - P: 2243 – 2248.

81. Walder, D.J. Cognitive functioning, Cortisol' release, and symptom severity in patients with schizophrenia / D.J.Walder, E.F.Walker, R.J.Lewine // *Biol. Psychiatry*. - 2000. - Vol. 48. - P. 1121-11321.

82. Walker, E.F. Schizophrenia: a neural diathesisstress Model / E.F.Walker, D.DiforioV// *Psychol. Rev.* - 1997.- Vol. 104. - P. 667-685.

83. Zhang, X.Y. Cortisol and Cytokines in Chronic and Treatment-Resistant Patients with Schizophrenia: Association with Psychopathology and Response to Antipsychotics / X.Y.Zhang, D.F.Zhou 1, L.Cao et al. // *Neuropsychopharmacology*. - 2005. - Vol. 30. - P. 1532-1538.

Поступила в редакцию 24.07.2011