

УДК 616.895.8–07

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ФАКТОРЫ РИСКА ЕГО РАЗВИТИЯ СРЕДИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ФОРМОЙ ШИЗОФРЕНИИ

И. А. Мартынихин

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

Метаболический синдром (МС) – кластер наиболее значимых факторов риска сердечно-сосудистых катастроф и сахарного диабета, включающий в себя взаимосвязанные между собой нарушения углеводного и липидного обмена, ожирение и гипертонию. Современные критерии диагностики метаболического синдрома представлены в табл. 1.

Для больных шизофренией проблема метаболических расстройств особенно актуальна, так как для них характерны:

1. Высокие показатели распространенности метаболического синдрома – по данным зарубежных исследований в Северной Америке и Западной Европе распространенность метаболического синдрома среди страдающих шизофренией в 2 раза выше, чем среди прочего населения [2–4, 6, 9].

2. Влияние особых, специфичных именно для этой категории больных факторов риска развития метаболических нарушений, сгруппированных нами в 3 группы:

- Антипсихотическая терапия. В настоящее время есть убедительные данные, что многие антипсихотики оказывают выраженное неблагоприятное влияние на все компоненты метаболического синдрома прямо или опосредованно [1]. Особенно выражено подобное воздействие при применении

атипичных антипсихотиков [1, 10]. Однако, в популяционных исследованиях, посвященных изучению распространенности метаболического синдрома у больных шизофренией, негативное влияние антипсихотической терапии показано пока не было.

- Психопатологические проявления шизофрении. Тревога и депрессия, часто представленные при шизофрении, могут способствовать развитию МС за счет активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, подобно тому, как они способствуют развитию метаболических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний у людей, не страдающих шизофренией. Кроме того, негативные расстройства и явления социального дрейфа способствуют формированию у больных шизофренией нездорового образа жизни, в частности, гипокинезии (выраженность которой может увеличиваться вместе с формированием эмоционально-волевого дефекта), нерационального питания (преобладание в пище углеводов, недостаток растительной клетчатки, белков, что может наблюдаться как из-за экономического неблагополучия, так из-за волевых расстройств), курения (распространенность которого за рубежом значительно выше среди больных шизофренией, чем среди прочего населения).

Таблица 1

Современные критерии метаболического синдрома (IDF и NCEP ATP III)

Критерии IDF [11]	Критерии NCEP ATP III [5]
<p>Для постановки диагноза МС необходимо: <i>Центральное (абдоминальное) ожирение</i> (для европеоидной расы диагностируется при окружности талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см) <i>Плюс любые два пункта из перечисленных ниже:</i> Повышение уровня триглицеридов выше $\geq 1,7$ ммоль/л Низкая концентрация ЛПВП (уровень ЛПВП: мужчины $< 1,03$ ммоль/л, женщины $< 1,29$ ммоль/л) Повышение артериального давления: систолическое АД ≥ 130 мм рт.ст. или диастолическое АД ≥ 85 мм рт.ст. или лечение прежде диагностированной гипертензии. Повышение уровня глюкозы натощак выше $\geq 5,6$ ммоль/л или прежде диагностированный сахарный диабет</p>	<p>Для постановки диагноза МС необходимы <i>любые три пункта из нижеперечисленных:</i> Окружность талии у мужчин ≥ 102 см, у женщин ≥ 88 см Повышение уровня триглицеридов выше $\geq 1,7$ ммоль/л Низкая концентрация ЛПВП (уровень ЛПВП: мужчины $< 1,03$ ммоль/л, женщины $< 1,29$ ммоль/л) Повышение артериального давления: систолическое АД ≥ 130 мм рт.ст. или диастолическое АД ≥ 85 мм рт.ст. или лечение прежде диагностированной гипертензии. Повышение уровня глюкозы натощак выше $\geq 6,1$ ммоль/л или прежде диагностированный сахарный диабет</p>

- Возможная общность наследственности или патогенеза метаболических нарушений и шизофрении. В этой области существует ряд гипотез. Например, было выявлено значимое и постоянное снижение уровня аполипопротеина А1 у больных шизофренией, что признается одним из наиболее специфичных для шизофрении биохимических маркеров [7, 8]. Аполипопротеин А1 – основной белок, входящий в структуру ЛПВП, его недостаток обуславливает снижение уровня ЛПВП, что является одним из критериев метаболического синдрома.

Самостоятельное влияние каждого из выделенных нами факторов пока не определено и может обсуждаться лишь в качестве рабочей гипотезы, требующей проверки.

Целью настоящей работы стало определение распространенности МС и факторов риска его развития в выборке больных параноидной формой шизофрении, госпитализированных в одну из районных больниц Санкт-Петербурга, поиск возможных патогенетических механизмов формирования обменных нарушений у данной категории больных.

Необходимость изучения этой проблемы в нашей стране обусловлена значимыми генетическими, поведенческими различиями между больными в России и за рубежом, отличиями в стандартах терапии шизофрении.

Материалы и методы

В выборку были включены пациенты с диагнозом параноидной шизофрении по критериям МКБ-10, проживающие в Центральном районе Санкт-Петербурга и госпитализированные на момент обследования в городскую психиатрическую больницу №6. С целью формирования выборки, наиболее точно соответствующей общей популяции больных шизофрении, других критериев отбора не было, больные отбирались сплошным методом. У всех обследованных натощак, после двенадцатичасового воздержания от приема пищи, производился забор образцов венозной крови при наличии информированного согласия, измерялось артериальное давление, рост, вес, окружность талии. В день забора крови в клинко-диагностической лаборатории НИПНИ им. В.М.Бехтерева оценивались показатели глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония) с использованием реагентов фирмы «RANDOX» (Великобритания). Оставшиеся образцы крови замораживались при $t=-20^{\circ}\text{C}$. В последующем ежемесячно в клинко-диагностической лаборатории НИПНИ им. В.М.Бехтерева иммуноферментным методом определялись концентрации аполипопротеинов А1 и В, кортизола, пролактина, инсулина, а в отделе биохимии НИИ Экспериментальной Медицины концентрации лептина и адипонектина. Дополнительно производилось вычисление коэффициента атерогенности (КА), $\text{КА}=(\text{общий холестерин} - \text{холестерин ЛПВП})/\text{холестерин ЛПВП}$; индекс

са массы тела (ИМТ), $\text{ИМТ}=\text{вес (кг)}/\text{рост}^2 (\text{м}^2)$ и гомеостатической модели инсулинорезистентности (НОМА, $\text{глюкоза} \cdot \text{инсулин}/22,5$). С пациентом проводилось клиническое интервью с использованием психометрических шкал PANSS, CDSS, CGI, SARS, AIMS, BARS (опыт использования перечисленных шкал автором работы более 3 лет), больные отвечали на вопросы опросника качества жизни SF-36 и опросника, разработанного ВОЗ для мониторинга поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (CINDI). При обработке историй болезни учитывались тип течения, длительность терапии, длительность госпитализаций с диагнозом шизофрения, наличие депрессивной симптоматики в анамнезе, социальный статус, антипсихотическая терапия за последний месяц и за последние 6 месяцев и пр.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной программы Statistica-6. В настоящей статье приводятся только ряд изученных параметров, относящихся к метаболическому синдрому. Другие показатели (лептин, адипонектин, кортизол, пролактин и т.д.) в настоящее время находятся в стадии обработки.

Результаты

В соответствии с критериями включения было отобрано 97 больных. Шесть больных отказались от забора крови, еще двое были исключены в связи с недостаточно обоснованным диагнозом параноидной формы шизофрении по критериям МКБ-10. Итого, образцы крови и антропометрические данные были собраны у 89 больных (из них 5 больных не смогли по своему психическому состоянию или отказались от участия в клиническом интервью). Мужчин в выборке было 50 (56%), женщин 39 (44%), средний возраст в выборке составил 41,6 года ($SD 14,3$), средний ИМТ $24,17 \text{ кг}/\text{м}^2$ ($SD 5,05$). 33,7% больных (29 чел.) на момент обследования или в течение месяца перед ним получали терапию антипсихотиками 2-го поколения (в т.ч. клозапином – 23, оланзапином – 2, кветиапином – 1, рисперидоном – 5), остальные – традиционными нейролептиками. У 36% больных отмечался полипрагмазия. В течение 6 месяцев перед обследованием 41,8% больных (36 чел.) получали атипичные антипсихотики (в т.ч. клозапин – 26, оланзапин – 3, кветиапин – 4, рисперидон – 8). Результаты обследования представлены в табл. 2.

Распространенность метаболического синдрома по критериям IDF составила 36,0% (32 из 89 чел.), по критериям NCEP ATP III – 34,8% (31 из 89 чел.). Наиболее распространенным критерием МС было снижение уровня ЛПВП, которое было выявлено у 74,2% обследованных больных. Также часто отмечалось повышение коэффициента атерогенности (у 70,8% больных) на фоне нормального уровня общего холестерина и глюкозы крови. МС чаще встречался среди женщин, чем среди мужчин (61,5% и 16,0% соответственно по критериям IDF и 48,7% и

Таблица 2

Основные демографические показатели и значения компонентов метаболического синдрома по критериям IDF и NCEP ATP III с распределением по полу

	Норма	Выборка
Число обследованных больных, n		89
Процент женщин, процент мужчин		44%; 56%
Ср. возраст (SD), лет		41,6 (14,3)
Ср. длит болезни (SD), лет		12,5 (11,6)
Использование атипичных антипсихотиков на момент обследования или за последний месяц (%)		33,7 (29)
Средний ИМТ (SD), кг/м ²	18,5–25	24,17 (5,05)
Процент больных с ожирением, % (n)	ИМТ>30	12,36 (11)
Средняя окружность талии (SD), см		91,0 (11,4)
Средний уровень глюкозы (SD), ммоль/л	4,2–6,4	4,9 (0,6)
Средний уровень общего холестерина (SD), моль/л	3,1–6,2	4,8 (1,1)
Средний уровень триглицеридов (SD), ммоль/л	0,55–1,87	1,51 (0,62)
Средний уровень ЛПВП (SD), ммоль/л	1,0–2,0	0,99 (0,20)
Средний уровень ЛПНП (SD), ммоль/л	2,4–5,0	3,20 (0,98)
Средний показатель КА (SD), ммоль/л	0–3,5	4,0 (1,2)
Процент больных с КА выше нормы, % (n)	0–3,5	70,8 (63)
Процент курящих, % (n)		75,0 (67)
Распространенность МС по критериям IDF, % (n)		36,0 (32)
<i>Частота отдельных компонентов, % (n)</i>		
Абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см)		51,7 (46)
Снижение ЛПВП (для мужчин $< 1,03$ ммоль/л, для женщин $< 1,29$ ммоль/л)		74,2 (66)
Повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л)		32,6 (29)
Повышение уровня глюкозы ($\geq 5,6$ ммоль/л)		10,1 (9)
Повышение уровня АД (систолическое АД ≥ 130 мм рт.ст. или диастолическое АД ≥ 85 мм рт.ст.)		37,2 (39)
Распространенность МС по критериям NCEP ATP III, % (n)		34,8 (31)
<i>Частота отдельных компонентов, % (n)</i>		
Абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин ≥ 102 см, у женщин ≥ 88 см)		36,0 (32)
Повышение уровня глюкозы ($\geq 6,1$ ммоль/л)*		4,5 (4)

24,0% по критериям NCEP ATP III). При анализе частоты МС в разных возрастных группах отмечалась закономерная тенденция к увеличению частоты с увеличением возраста, однако, не достигающая статистической значимости (рис. 1). При этом обращает на себя внимание высокая распространенность МС уже в возрастной группе до 30 лет (22%). При анализе зависимости частоты МС от доли жизни больных, прошедшей после установления диагноза шизофрении (длительность наличия диагноза шизофрении/возраст), не выявлялось тренда увеличения распространенности МС с увеличением длительности заболевания (рис. 2), что может свидетельствовать об отсутствии линейной связи между этими показателями.

При корреляционном анализе значимых связей между наличием МС по критериям NCEP ATP III и особенностями клиники и терапии шизофрении в общей выборке больных обнаружено не было. При корреляционном анализе по возрастным группам для пациентов старших возрастных групп также не выявлялось значимых связей, однако для возрастной группы до 30 лет и 30–45 лет значимые связи были выявлены. Частота МС в возрастной группе до 30 лет значимо коррелировала с длительностью госпитализаций ($r=0,417$, $p=0,048$), с использовани-

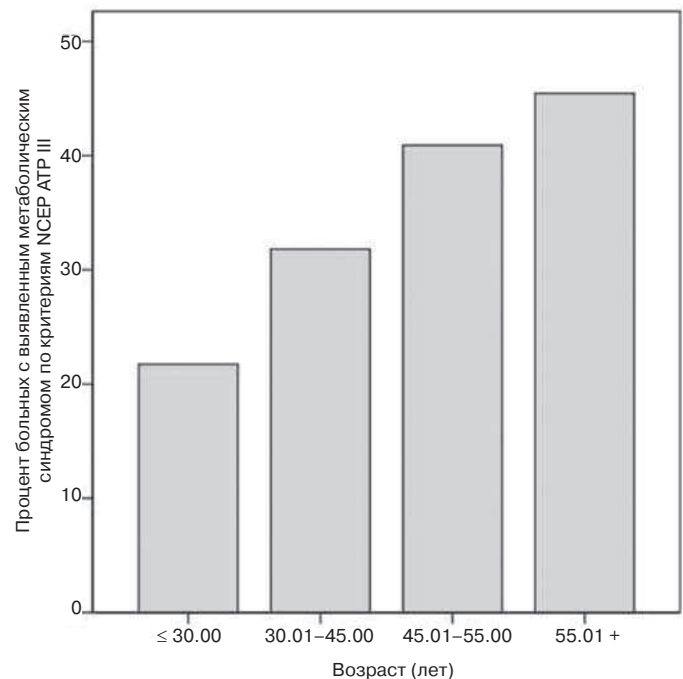


Рис. 1. Распределение частоты выявления метаболического синдрома по критериям NCEP ATP III от возраста больных

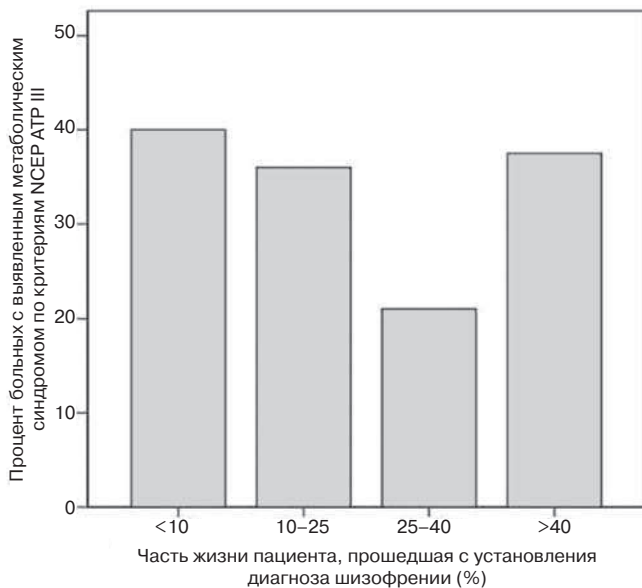


Рис. 2. Зависимость частоты выявления метаболического синдрома от доли жизни пациента, прошедшей с установления диагноза шизофрении

ем атипиков за последний месяц ($\kappa=0,657, p=0,001$) и 6 месяцев ($r=0,55, p=0,006$), с использованием клозапина ($r=0,547, p=0,007$) и оланзапина ($r=0,586, p=0,003$), но не коррелировала с длительностью шизофрении, выраженностью симптоматики (по шкале PANSS и ее субшкалам, шкалам CGI, CDSS), депрессией в анамнезе, лечением типичными нейролептиками и рисперидоном за последний месяц. Частота МС в возрастной группе 30–45 лет значимо коррелировала только с терапией клозапином за последние 6 месяцев ($r=0,56, p=0,007$), с прочими показателями корреляций выявлено не было.

Обсуждение результатов

Полученные в настоящей работе результаты свидетельствуют о том, что МС является широко распространенным состоянием среди больных шизо-

френией в Петербурге. Каждая вторая женщина, госпитализированная по поводу параноидной шизофрении, и каждый пятый мужчина имеют МС. Почти 3/4 обследованных имеют нарушение липидного обмена в виде снижения антиатерогенных фракций холестерина (холестерин ЛПВП) и повышение коэффициента атерогенности. Показатели распространенности МС среди обследованных нами больных близки к данным, полученным за рубежом (табл. 3).

В зарубежных исследованиях частота выявления метаболического синдрома среди больных шизофренией при сравнении с результатами национальных эпидемиологических исследований оказывается значительно выше, чем среди прочего населения. Однако в литературе нет достоверных данных о распространенности МС среди россиян. Поэтому, хотя тенденция к увеличению распространенности МС среди обследованных нами больных шизофренией по сравнению с общим населением России не вызывает сомнения, точно оценить степень увеличения риска развития МС, ассоциированного с диагнозом шизофрении у наших больных пока затруднительно. Кроме того, результаты данного исследования могут иметь определенные ограничения в приложении ко всей популяции российских больных шизофренией, главным образом, в связи с небольшим размером обследованной выборки и более высоким уровнем жизни в Петербурге по сравнению с другими регионами России. Пребывание наших пациентов на момент обследования в стационаре, с одной стороны имело негативное значение из-за того, что больные были оторваны от привычного для них режима питания и образа жизни, с другой стороны дало ощутимое преимущество, так как позволило обеспечить обязательный забор образцов крови натощак.

При анализе влияния специфичных для больных шизофренией факторов риска развития МС, выявлено, что влияние терапии атипичными антипсихо-

Таблица 3

Распространенность метаболического синдрома и основные демографические характеристики по литературным данным [2–4, 6, 9] и результатам собственного исследования

Публикация	Страна	Количество больных	Средний возраст	Процент женщин	Средний индекс массы тела	Процент больных, принимающих антипсихотики второго поколения	Распространенность МС (%) по критериям NCEP ATP III	Данные о распространенности МС среди населения той страны, где проводилось исследование (%) по данным цитируемых публикаций
I.Heiskanen 2003 [6]	Финляндия	35	44,5	45,7	27,8	80	37	11–17 для мужчин и 6–20 для женщин
I.Cohn 2004 [3]	Канада	240	43,3	35	28,4	76,25	44,7	24*
J.McEvoу 2005 [9]	США	689	40,4	26,1	29,7	нет данных	40,9	21*
M.De Hert 2006 [4]	Бельгия	415	37,7	32,8	25,8	91,1	26,74	6,5 для возрастной группы 35–45 лет, 14,1 для 45–55 лет
J.Vobes 2007 [2]	Испания	1418	40,7	39,3	27,9	86,1	24,6	**
Собственные данные	Санкт-Петербург	89	41,6	44	24,1	33,7	34,8	

Примечания: * – выборки обследованных больных шизофренией сопоставимы по основным демографическим показателям; ** – в выборке больных шизофренией показатель распространенности метаболического синдрома соответствует его распространенности у психически здоровых из возрастной категории на 10–15 лет старше.

тиками (и в частности клозапином и оланзапином) оказывается значимым только в возрастных группах до 30 лет и от 30 до 45 лет, в более старших возрастных группах МС имеет широкое распространение (до 56% среди больных старше 60 лет), но развивается без связи с атипиками. Другие особенности течения шизофрении не показали взаимосвязи с развитием метаболического синдрома.

Результаты данного исследования свидетельствуют о высокой актуальности изучаемой про-

блемы для здравоохранения России, о необходимости скорейшего внедрения мер своевременной диагностики и профилактики метаболического синдрома у больных шизофренией в рутинную практику психиатрических стационаров, о необходимости разработки алгоритмов назначения антипсихотиков с учетом их диабетогенного потенциала и предрасположенности пациентов. Кроме того, ряд полученных результатов требует дальнейших уточнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes // J. Clin. Psychiatry. 2004. Vol. 65. P. 267–272.
2. Bobes J., Arango C., Aranda P. et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study // Schizophr. Res. 2007. Vol. 90. P. 162–173.
3. Cohn T., Prud'homme D., Streiner D. et al. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: High prevalence of the metabolic syndrome // Can. J. Psychiatry. 2004. Vol. 49. P. 753–760.
4. 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. Pract. Epidemiol. Ment. Health. 2006. Vol. 27. P. 14.
5. Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. 2001. Vol. 285. P. 2486–2497.
6. Heiskanen T., Niskanen L., Lyytikäinen R. et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. 2003. Vol. 64. P. 575–579.
7. Huang J., Wang L., Prabakaran S. et al. Independent protein-profiling studies show a decrease in apolipoprotein A1 levels in schizophrenia CSF, brain and peripheral tissues. Molecular Psychiatry advance online publication 16 October 2007; doi: 10.1038/sj.mp.4002108
8. La Y.J., Wan C.L., Zhu H. et al. Decreased levels of apolipoprotein A-I in plasma of schizophrenic patients // J. Neural. Transm. 2007. Vol. 114, N 5. P. 657–663.
9. McEvoy J., Meyer J., Goff D. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III // Schizophr. Res. 2005. Vol. 80. P. 19–32.
10. Newcomer J.W., Nasrallah H.A., Loebel A.D. The atypical antipsychotic therapy and metabolic issues national survey: practice patterns and knowledge of psychiatrists // J. Clin. Psychopharmacol. 2004. Vol. 24, Suppl 1. P. S1–S6.
11. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome // International Diabetes Federation, 2006. www.idf.org/metabolic_syndrome, website of the International Diabetes Federation

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ФАКТОРЫ РИСКА ЕГО РАЗВИТИЯ СРЕДИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ФОРМОЙ ШИЗОФРЕНИИ

И. А. Мартынихин

На основании исследования 97 стационарных больных параноидной шизофренией, большая часть которых получала терапию атипичными нейролептиками, автор делает заключение о широкой распространенности метаболического синдрома у больных шизофренией. Выявлено, что влияние терапии атипичными нейролептиками значи-

мо только в возрастных группах до 30 лет и от 30 до 45 лет. Результаты исследования показывают необходимость ранней диагностики и профилактики данного расстройства.

Ключевые слова: шизофрения, метаболический синдром, атипичные антипсихотики.

METABOLIC SYNDROME AND RISK FACTORS FOR DEVELOPING IT AMONG HOSPITALIZED PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA

I. A. Martynikhin

On the basis of investigation of 97 in-patients with paranoid schizophrenia, the major part of which was treated with atypical antipsychotics, the author draws a conclusion about high prevalence of the metabolic syndrome in the urban population of schizophrenic patients. The effect of atypical antipsychotics seemed to be significant only in

the age group under 30, and age group 30-45 years. The results of investigation point to the importance of early diagnosis and prevention of this disorder.

Key words: schizophrenia, metabolic syndrome, atypical antipsychotics.

Мартынихин Иван Андреевич – аспирант кафедры психиатрии и наркологии с курсами медицинской психологии и психосоматической медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, тел. 8 (812) 920-84-08