

УДК 616.895.8-085.214.2-06:616-008.9-056.257
https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2018-4-54-64

Для цитирования: Корнетова Е.Г., Дубровская В.В., Корнетов А.Н., Лобачева О.А., Иванова С.А., Семке А.В. Морфофенотипический предиктор развития висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 54–64.

Морфофенотипический предиктор развития висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию

Корнетова Е.Г.^{1,2}, Дубровская В.В.¹, Корнетов А.Н.²,
Лобачева О.А.¹, Иванова С.А.¹, Семке А.В.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель – выявление роли морфофенотипических показателей в развитии висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих терапию кветиапином и рисперидоном.

Материалы и методы. Обследованы 56 стационарных пациентов с шизофренией, принимавших кветиапин ($n = 23$) или рисперидон ($n = 33$) в средних дозах. Включались лица 18–65 лет с давностью катамнеза заболевания не менее 1 года, состояние которых соответствовало критериям шизофрении по МКБ-10. Применялись Базисная карта социо-демографических и клинико-динамических признаков для больных шизофренией, PANSS в адаптированной русской версии – SCI-PANSS. Проводились неинвазивная биоимпедансометрия, измерение роста, поперечно-грудного, биакромиального и бикристалльного диаметра, вычисление индексов массы тела, Tappet и Rees – Eysenk и определялись интегральные морфофенотипические показатели. Статистическую обработку проводили с использованием t -критерия Стьюдента с предварительной оценкой нормального распределения, χ^2 Пирсона, U -критерия Манна – Уитни для сравнения независимых выборок, корреляционного анализа Спирмена (r), двустороннего критерия Фишера.

Результаты. Не выявлено достоверных различий в обеих подгруппах по показателям биоимпедансометрии. Корреляция между уровнем висцерального жира и индексом Rees – Eysenk у пациентов, получавших рисперидон, была умеренной обратной: чем больше величина индекса Rees – Eysenk, тем ниже уровень висцерального жира ($r = -0,73381$; $t = -4,70833$; $p = 0,00015$). Корреляция между величиной индекса Tappet и уровнем висцерального жира в группе кветиапина была сильной прямой: чем больше индекс Tappet, тем выше уровень висцерального жира ($r = 0,77633$; $t = 4,08481$; $p = 0,00181$); в группе рисперидона наблюдалась средняя прямая корреляция ($r = 0,48133$; $t = 2,39356$; $p = 0,02716$).

Заключение. Величина индекса Rees – Eysenk больных шизофренией может рассматриваться среди других факторов при решении применения рисперидона у лиц с астеническим телосложением. Определение показателей индекса Tappet в начале лечения может играть роль прогностического фактора развития висцерального ожирения у больных шизофренией при планируемом использовании в качестве базисной терапии кветиапина.

Ключевые слова: шизофрения, кветиапин, рисперидон, висцеральное ожирение, неинвазивная биоимпедансометрия.

✉ Корнетов Александр Николаевич, e-mail: kornetov@mail.tomsknet.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Больные шизофренией имеют значимо более высокий риск развития метаболического синдрома по сравнению с лицами без психических расстройств [1], отягощающего течение как основного расстройства, так и другой сопутствующей соматической патологии, чаще всего со стороны сердечно-сосудистой системы [2–4], смертность от которой в 2–3 раза превышает таковую в общей популяции [5]. Известно, что пациенты с расстройствами шизофренического спектра в среднем живут на 25–30 лет меньше от ожидаемой продолжительности жизни из-за кардиоваскулярной патологии [1].

Одним из проявлений метаболических нарушений является ожирение по абдоминальному типу, которое имеет два компонента: висцеральный и подкожный. Преобладание висцерального типа ожирения соотносится с неблагоприятным течением метаболического синдрома [6] и сердечно-сосудистых заболеваний, тем более что для больных шизофренией в большей степени характерно увеличение объема перикардиальной жировой ткани в сравнении со здоровыми людьми [7]. Наиболее распространенными факторами, способствующими развитию ожирения у пациентов с шизофренией, являются не только нежелательные явления длительной антипсихотической терапии, но и малоподвижный образ жизни с неправильным питанием, курением, злоупотреблением алкоголем, а также хроническое воспаление, генетическая предрасположенность и др. [8].

В литературе представлены результаты многочисленных исследований о влиянии антипсихотических препаратов на соматическое здоровье больных, в том числе и на развитие ожирения, однако результаты по одним и тем же лекарственным средствам могут различаться [9–12]. Представляется очевидным, что даже современные антипсихотики не лишены негативного влияния на состояние эндокринной и сердечно-сосудистой систем. Поэтому прогресс психофармакологии психозов пока еще недостаточно затронул безопасность в отношении названных систем, что до сих пор является серьезной проблемой лечения шизофрении со времен применения инсулиноматозной терапии. Многие широко используемые при шизофрении атипичные нейролептики обладают высокой собственной антипсихотической эффективностью, вместе с тем практически все они вызывают значительное повышение массы тела и развитие ожирения у больных [13], кроме арипипризола [14] и zipрасидона [15].

В современной научной литературе отсутствуют данные о влиянии каждого конкретного антипсихотического препарата на метаболизм принимающих их больных с учетом индивидуальных конституционально-морфологических особенностей. В их числе выделяют морфофенотипические признаки, подверженные значимым изменениям в течение жизни например, объем и масса жировой ткани, а также относительно стабильные показатели – костная конституция [16]. Изучение жировой компоненты состава тела пациентов проводится с помощью неинвазивной биоимпедансометрии, которая в отличие от обычного измерения обхвата талии и калиперометрии дает возможность определять уровень висцерального жира.

В свою очередь, костная конституция представлена различными измеряемыми параметрами, среди которых большое клиническое значение имеют диаметры тела, являющиеся у взрослых людей относительно статическими параметрами костной конституции, а также показателями для вычисления интегральных индексов телосложения. Значения роста и поперечного диаметра грудной клетки позволяют определить конституционально-морфологический тип, а биакромиальный и бикристалльный диаметры используются для определения соматической половой дифференциации обследуемого. Применительно к последствиям длительного приема антипсихотиков это имеет значение в плане поиска предикторов развития висцерального ожирения на основании получения данных о конституционально-морфологическом типе и соматической половой дифференциации конкретного пациента как основных интегральных морфофенотипических характеристик.

Такой подход позволит персонализировать терапевтическую тактику и разработать индивидуальную схему лечения, способствующую уменьшению риска развития висцерального ожирения для каждого больного, при сохранении антипсихотической эффективности. В практической медицине проблема индивидуального прогноза развития ожирения при назначении антипсихотических препаратов является крайне актуальной [17]. Для проверки гипотезы о наличии среди морфофенотипических показателей больных шизофренией, получающих разную антипсихотическую терапию, предиктора или предикторов развития висцерального ожирения были выбраны два распространенных в психиатрической практике в настоящее время антипсихотика – кветиапин и рисперидон.

Кветиапин является широко используемым при шизофрении атипичным антипсихотиком во всем мире, благодаря высокой собственно антипсихотической эффективности, выраженному седативному эффекту, отсутствию потенцирования повышения концентрации пролактина в крови [18]. Рисперидон наряду с высокой антипсихотической активностью известен в отношении быстрого потенцирования гиперпролактинемии [19]. Оба препарата уже в течение первого года применения вызывают повышение массы тела больных [20], что приводит ко вторичным соматическим осложнениям.

Цель данного исследования – выявление роли морфофенотипических показателей в развитии висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих терапию кветиапином и рисперидоном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения эндогенных расстройств клиники НИИ психического здоровья г. Томска. Обследованы 56 пациентов с шизофренией, проходивших стационарное лечение, подписавших информированное согласие об участии в исследовании и принимавших в качестве антипсихотической терапии кветиапин или рисперидон в рекомендованных производителем средних терапевтических дозах. Включались лица 18–65 лет с давностью катамнеза заболевания не менее 1 года, состояние которых на момент обследования соответствовало диагностическим критериям шизофрении по МКБ-10. На всех обследуемых заполняли Базисную карту социо-демографических и клинико-динамических признаков для больных шизофренией, где на основании проводимого структурированного клинического интервью выделялась ведущая клиническая картина шизофрении. Состояние верифицировалось с помощью Шкалы позитивных и негативных синдромов Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [21] в адаптированной русской версии SCI-PANSS [22].

Всем обследуемым проводили комплексное антропометрическое обследование: измерение роста, поперечно-грудного, биакромиального и бикристалного диаметра, массы тела; а также неинвазивную биоимпедансометрию с определением содержания жира в организме и уровня висцерального жира с помощью медицинского прибора Omron BF508 [23]. На основе полученных данных рассчитывались индекс массы тела (ИМТ), индексы Tanner [24] и Rees – Eysenk [25]

с определением интегральных морфофенотипических показателей – конституционально-морфологического типа и соматической половой дифференциации.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета стандартных прикладных программ Statistica for Windows (V. 10.0). Применяли t-критерий Стьюдента с предварительной оценкой нормального распределения, χ^2 Пирсона, U-критерий Манна – Уитни для сравнения независимых выборок, корреляционный анализ Спирмена, двусторонний критерий Фишера. При проверке гипотез критический уровень значимости $p = 0,05$ [26].

Далее обследованные были разделены на группы получавших кветиапин ($n = 23$) и рисперидон ($n = 33$) не менее 6 нед. Пациенты обеих групп вели примерно одинаковый малоподвижный образ жизни и имели примерно одинаковый рацион питания; а также не имели достоверных статистических различий по полу (табл. 1), возрасту на момент включения в исследование, возрасту манифестации шизофренического процесса (табл. 2), семейному статусу (табл. 3), уровню полученного образования (табл. 4) и трудоспособности (табл. 5).

Т а б л и ц а 1
Table 1

Распределение пациентов по полу Sex distribution				
Пол Sex	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рисперидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
Мужской Male	8	34,8	18	54,5
Женский Female	15	65,2	15	45,5
Итого Total	23	100,0	33	100,0

Т а б л и ц а 2
Table 2

Возраст больных шизофренией и манифестации заболевания, $M \pm m$ Age of schizophrenia patients and age of onset, $M \pm m$			
Показатель Characteristic	Группа кветиапина Quetiapine group	Группа рисперидона Risperidon group	p
Возраст больных Age of patients	33,6 \pm 7,7	34,8 \pm 8,2	0,81713
Возраст манифестации Age of onset	21,7 \pm 5,8	23,5 \pm 5,7	0,19042

Т а б л и ц а 3

T a b l e 3

Семейный статус пациентов Marital status				
Показатель Characteristic	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рисперидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
В браке или сожительствуют Married (or live together)	8	34,8	7	21,2
Холосты, разведены или вдовы Single, divorced or widowed	15	65,2	26	78,8
Итого Total	23	100,0	33	100,0

Т а б л и ц а 4

T a b l e 4

Уровень образования пациентов Educational background				
Показатель Characteristic	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рисперидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
Среднее Secondary education	8	34,8	9	27,3
Среднее специальное Vocational school education	5	21,7	8	24,2
Высшее Higher education	10	43,5	16	48,5
Итого Total	23	100,0	33	100,0

Т а б л и ц а 5

T a b l e 5

Трудоспособность пациентов Working capacity				
Показатель Characteristic	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рисперидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
Работающие Employed	5	21,7	9	27,3
Безработные Unemployed	4	17,4	5	15,1
Инвалиды по психическому заболеванию People with mental disabilities	14	60,9	19	57,6
Итого Total	23	100,0	33	100,0

С учетом имеющихся данных об ассоциации клинической картины шизофрении с развитием висцерального ожирения [27] проведено сравнение групп по ведущему профилю симптоматики, выявленному при проведении структурированного интервью и верифицированному по PANSS. Статистически значимых различий по этим параметрам между группами не обнаружено (табл. 6).

Т а б л и ц а 6

T a b l e 6

Ведущая психопатологическая симптоматика у пациентов Major psychopathological symptoms				
Ведущая симптоматика Major symptoms	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рисперидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
Позитивная Positive	9	39,1	16	48,5
Негативная Negative	14	60,9	17	51,5
Итого Total	23	100,0	33	100,0

Общая оценка тяжести состояния пациентов обеих групп показала, что средний общий балл PANSS в группе кветиапина составил $96,9 \pm 14,6$; в группе рисперидона – $92,2 \pm 19,3$, что не достигало уровня статистической значимости при проведении сопоставления с помощью t-критерия Стьюдента ($p > 0,05$).

Также проведено сравнение групп по антропометрическим показателям: конституционально-морфологического типа, индексов Rees – Eysenk и Tanner, объема талии, соматической половой дифференциации, ИМТ, содержанию жира в организме, уровню висцерального жира [28]. Нормативные границы конституционально-морфологических типов и соматической половой дифференциации определялись с помощью исследования 320 здоровых добровольцев с точностью до $\pm 0,6\sigma$ и $\pm 1\sigma$ соответственно. Распределение интегральных морфофенотипических показателей у пациентов в группах, получавших кветиапин и рисперидон, было примерно равномерным (табл. 7, 8) и не выходило за пределы статистической значимости по U-критерию Манна – Уитни ($p > 0,05$).

Средние значения интегральных морфофенотипических показателей у пациентов в группах были равномерными (табл. 9) и не доходили до уровня статистической значимости по t-критерию Стьюдента ($p > 0,05$).

Т а б л и ц а 7
T a b l e 7

Конституционально-морфологические типы больных шизофренией Body types of schizophrenia patients				
Показатель Characteristic	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рisperидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
Гиперстенический тип Hypersthenic type	6	26,1	7	21,2
Мезостенический тип Mesostenic type	11	47,8	16	48,5
Астенический тип Asthenic type	6	26,1	10	30,3
Итого Total	23	100,0	33	100,0

Т а б л и ц а 8
T a b l e 8

Соматическая половая дифференциация больных шизофренией Somatic sex differentiation of schizophrenia patients				
Показатель Characteristic	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рisperидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
Гинекоморфия Gynecomorphy	8	34,8	6	18,2
Мезоморфия Mesomorphy	9	39,1	14	42,4
Андроморфия Andromorphy	6	26,1	13	39,4
Итого Total	23	100,0	33	100,0

Т а б л и ц а 9
T a b l e 9

Средние значения интегральных морфофенотипических показателей у больных шизофренией Mean value of integrated morpho-phenotypic parameters in schizophrenia patients			
Показатель	Группа кветиапина Quetiapine group	Группа рisperидона Risperidon group	<i>p</i>
Индекс Rees – Eysenk Rees-Eysenck index	104,4 ± 14,2	103,2 ± 9,4	0,88247
Индекс Tanner Tanner’s index	90,8 ± 8,3	93,4 ± 9,8	0,21354

Таким образом, обе группы по исходным социо-демографическим, клинко-динамическим и стабильным антропометрическим характеристикам были сопоставимыми, что обеспечило возможность проверки гипотезы исследования. Для

этого в обеих группах было определено наличие либо отсутствие корреляции между индексами Rees – Eysenk и Tanner и содержанием жира в организме, а также уровнем висцерального жира.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено сравнение групп по антропометрическим характеристикам, не входящим в костную конституцию, т. е. подверженным значимым изменениям в течение жизни. Анализировались средние значения ИМТ и длины окружности талии (табл. 10).

Т а б л и ц а 10
T a b l e 10

Индекс массы тела и длина окружности талии у больных шизофренией, $M \pm m$ Body mass index and waist circumference of schizophrenia patients, $M \pm m$			
Показатель Characteristic	Группа кветиапина Quetiapine group	Группа рisperидона Risperidon group	<i>p</i>
Индекс массы тела Body mass index	29,1 ± 7,1	26,3 ± 5,3	0,17539
Длина окружности талии, см Waist circumference, cm	95,4 ± 15,3	91,5 ± 15,2	0,3379

По показателям ИМТ и длины окружности талии не выявлено значимых статистических различий по t-критерию Стьюдента – $p = 0,17539$ и $p = 0,3379$ соответственно. Далее проведено сопоставление содержания жира у пациентов в группах, определенного с помощью медицинского прибора Omron BF508 (табл. 11).

Т а б л и ц а 11
T a b l e 11

Распределение содержания жира у больных шизофренией Fat content in schizophrenia patients				
Уровень Fat level	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рisperидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
Низкий и нормальный Low and normal	6	26,1	14	42,4
Высокий High	4	17,4	5	15,2
Очень высокий Extremely high	13	56,5	14	42,4
Итого Total	23	100,0	33	100,0

С учетом предмета исследования – поиска морфофенотипических предикторов развития висцерального ожирения у больных шизофренией,

получающих антипсихотическую терапию, – и объема выборки в каждой подгруппе были объединены пациенты с низким и нормальным уровнем жира. В подгруппе кветиапина их оказалось 6 (26,1%), а в подгруппе рисперидона – 14 (42,4%). Среди лиц, получавших кветиапин, с высоким уровнем жира было 4 человека (17,4%), с очень высоким – 13 (56,5%). Среди больных, принимавших рисперидон, таких оказалось 5 (15,2%) и 14 (42,4%) человек соответственно. Достоверных статистических различий по методу χ^2 Пирсона между группами не выявлено ($p > 0,05$). Для выяснения влияния препаратов на формирование висцерального ожирения проведено сопоставление уровня висцерального жира у пациентов в группах, определенного с помощью прибора Omron BF508 (табл. 12).

Т а б л и ц а 12
T a b l e 12

Распределение уровня висцерального жира у больных шизофренией Visceral fat content in schizophrenia patients				
Уровень Fat level	Группа кветиапина Quetiapine group		Группа рисперидона Risperidon group	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
Нормальный Normal	11	47,8	21	63,6
Высокий High	7	30,5	7	21,2
Очень высокий Extremely high	5	21,7	5	15,2
Итого Total	23	100,0	33	100,0

Сравнение подгрупп по уровню висцерального жира с помощью критерия χ^2 Пирсона статистически значимых различий не выявило ($p > 0,05$).

Далее обе группы были проверены на наличие корреляций между статическими и динамическими антропометрическими показателями с применением корреляционного анализа Спирмена (рис.).

Корреляции между величинами индекса Rees – Eysenk и содержанием жира в организме в обеих группах отсутствовала: $r = 0,01103$; $t = 0,0366$; $p = 0,97146$ (группа кветиапина) и $r = -0,41654$; $t = -1,99719$; $p = 0,06033$ (группа рисперидона). Корреляция между уровнем висцерального жира и индексом Rees – Eysenk отсутствовала: $r = -0,51619$; $t = -1,99891$; $p = 0,07094$ (группа кветиапина); была умеренной обратной: чем больше величина индекса Rees – Eysenk, тем ниже уровень висцерального жира $r = -0,73381$; $t = -4,70833$; $p = 0,00015$ (группа рисперидона).

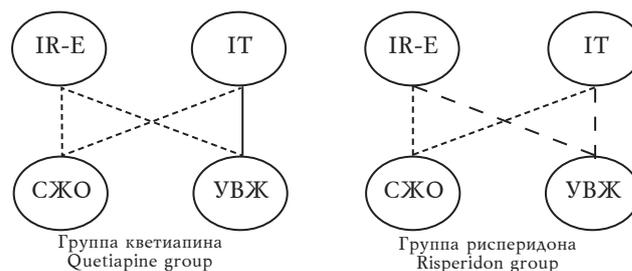


Рисунок. Корреляционные плеяды антропометрических показателей больных шизофренией в группах кветиапина и рисперидона: IR-E – индекс Rees – Eysenk; IT – индекс Tanner; СЖО – содержание жира в организме; УВЖ – уровень висцерального жира; ---- – отсутствие корреляции; -- – умеренная корреляция; — – сильная корреляция

Figure. Correlation between anthropometric measurements in patients with schizophrenia in quetiapine and risperidone groups: IR-E – Rees-Eysenk index; IT – Tanner's index; body fat content; УВЖ – level of visceral fat; ---- – absence of correlation; -- – moderate correlation; — – strong correlation

Корреляции между величинами индекса Tanner и содержанием жира в организме в обеих группах отсутствовала: $r = 0,05544$; $t = 0,18414$; $p = 0,85725$ (группа кветиапина) и $r = -0,13134$; $t = -0,5775$; $p = 0,57038$ (группа рисперидона). Корреляция между величиной индекса Tanner и уровнем висцерального жира в группе пациентов, получавших кветиапин, была сильной прямой: чем больше индекс Tanner, тем выше уровень висцерального жира ($r = 0,77633$; $t = 4,08481$; $p = 0,00181$); в группе больных, принимавших рисперидон, была умеренная прямая корреляция ($r = 0,48133$; $t = 2,39356$; $p = 0,02716$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование продолжает направление, заложенное в концепции интегративной биомедицинской антропологии [16], дающей понимание влияния морфофенотипа конституции на реактивность организма, включая течение патологического процесса. В данной работе сделана попытка установить, в какой мере можно рассматривать морфофенотип конституции в качестве фактора, определяющего прогноз развития такого нежелательного явления антипсихотической терапии, как висцеральное ожирение. Выделение риска развития отдельного клинического феномена в зависимости от конституциональных особенностей больных произведено впервые. До этого исследования проводились в аспекте влияния конституциональной предрасположенности на клинический полиморфизм и течение процесса в целом [29].

С помощью антропометрического обследования с мониторингом жировой компоненты состава тела у больных шизофренией можно уменьшить частоту возникновения таких нежелательных явлений, как висцеральное ожирение и метаболический синдром и, соответственно, уменьшить риск развития сердечно-сосудистых эндокринных заболеваний, а также улучшить качество жизни пациентов и их социальное функционирование. Данные методики являются простыми в выполнении и существенно менее затратными в отличие от магнитно-резонансного обследования, а также практически не имеют противопоказаний, поэтому могут использоваться в рутинной психиатрической практике непосредственно лечащим врачом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют, что у большинства пациентов обеих групп наблюдались высокие показатели, характеризующие жировую компоненту состава тела, включая индекс массы тела, обхват талии, уровни общего и висцерального жира. Это подтверждает имеющиеся сведения о том, что пациенты с шизофренией на фоне антипсихотической терапии имеют высокий риск развития ожирения и, в итоге, метаболического синдрома [30]. Отсутствие различий между группами по этим показателям показывает, что кветиапин и рисперидон в равной степени могут приводить к нарастанию жировой компоненты состава тела больных, получающих постоянную антипсихотическую терапию.

Отсутствие корреляций между величиной индексов Rees – Eysenk, Tanner и содержанием жира в организме больных обеих групп свидетельствует о том, что накопление жира в целом у пациентов с шизофренией не определяется морфофенотипом конституции и не зависит от принимаемого антипсихотика, в данном случае – кветиапина или рисперидона. Аналогичные данные получены между величиной индекса Rees – Eysenk в группе кветиапина, что не позволяет рассматривать морфофенотип конституции в качестве предиктора развития висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих длительное время данный препарат.

Вместе с тем в группе рисперидона отмечено, что чем выше индекс Rees – Eysenk у больных, тем меньше уровень висцерального жира они имеют. С учетом сказанного выше, данный результат можно рассматривать применительно только к рисперидону и предположить, что чем

ближе морфофенотип конституции пациентов, получающих этот препарат, к астеническому полюсу, тем меньший риск развития висцерального ожирения можно ожидать. В обеих группах обнаружена прямая корреляция величины индекса Tanner и уровнем висцерального жира. Исходя из этого, можно заключить, что принадлежность к андроморфному полюсу телосложения больных является предиктором развития висцерального ожирения.

Подводя итог работе, необходимо указать, что в свете актуальных тенденций современной медицины в виде попыток индивидуализировать подход к выбору лечения, разрабатывать технологии персонализированной терапии, полученные результаты позволяют рассматривать морфофенотип конституции измеряемым параметром, определяющим изменчивость признаков болезни и ответа на проводимую психофармакотерапию. Величина индекса Rees – Eysenk больных шизофренией может рассматриваться среди других факторов при решении применения рисперидона у лиц с астеническим телосложением, в свою очередь, его сочетание с гинекоморфией, как известно, является в целом неблагоприятным фактором прогноза шизофрении [29]. В дополнение к этому, полученные нами результаты свидетельствуют, что определение показателей индекса Tanner в начале лечения может играть роль прогностического фактора развития висцерального ожирения у больных шизофренией при планируемом использовании в качестве базисной терапии кветиапина. В случае высокого риска развития данного нежелательного явления предпочтительно использовать антипсихотики, не вызывающие прибавку массы тела, такие как zipразидон и арипипразол, особенно при первом эпизоде шизофрении, когда пациенты особо уязвимы к развитию нейролептического ожирения [31]. В дальнейшем необходимо проведение подобных исследований с целью проверки гипотезы о вкладе морфофенотипических показателей в развитие висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих другие антипсихотики, особенно оланзапин и клозапин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Корнетова Е.Г., Корнетов А.Н. – разработка концепции и дизайна исследования. Корнетова Е.Г., Дубровская В.В. –

сбор и обработка материала. Корнетов А.Н., Лобачева О.А., Корнетова Е.Г. – статистическая обработка. Корнетова Е.Г. – написание текста. Корнетов А.Н. – редактирование статьи. Семке А.В., Иванова С.А. – окончательное утверждение рукописи для публикации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФ18-15-00011 «Шизофрения, сочетанная с метаболическим синдромом: клиничко-конституциональные факторы и молекулярные маркеры».

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено этическим комитетом НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН (протокол № 99 от 17 апреля 2017 г., дело № 99/1.2017).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lasić D., Bevanda M., Bošnjak N., Uglešić B., Glavina T., Franić T. Metabolic syndrome and inflammation markers in patients with schizophrenia and recurrent depressive disorder. *Psychiatria Danubina*. 2014; 26 (3): 214–219.
- Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Издательский дом «Медпрактика-М», 2007: 312. [Gorobets L.N. Neuroendocrine dysfunction and neuroleptic therapy. M.: Izdatel'skij dom "Medpraktika-M" Publ., 2007: 312 (in Russ.).]
- Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Тяньанский Д.А., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., Соколян Н.А., Конради А.О., Денисенко А.Д. Шизофрения – фактор, увеличивающий риск развития метаболического синдрома. Результаты исследования с использованием метода подбора пар. *Медицинский академический журнал*. 2013; 13 (3): 90–96 [Neznanov N.G., Martynikhin I.A., Tanyanskiy D.A., Rotar' O.P., Solntsev V.N., Sokolyan N.A., Konradi A.O., Denisenko A.D. Schizophrenia is a factor increasing the risks of metabolic syndrome development. Findings of the research involving pair selection method. *Medicinskij akademicheskij zbornal – Medical Academic Journal*. 2013; 13(3): 90–96 (in Russ.).]
- Abosi O., Lopes S., Schmitz S., Fiedorowicz J.G. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2018, 10. pii: /j/hmbci.ahead-of-print/hmbci-2017-0065/hmbci-2017-0065.xml. DOI: 10.1515/hmbci-2017-0065.
- Koponen H.J., Hakko H.H., Saari K.M., Lindeman S.M., Karvonen K.M., Isohanni M.K., Lauren L.H., Savolainen M.J., Järvelin M.R. The prevalence and predictive value of individual criteria for metabolic syndrome in schizophrenia: a Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *World J. Biol. Psychiatry*. 2010; 11 (2): 262–267. DOI: 10.3109/15622970802503334.
- Konarzewska B., Agnieszka E., Wendolowiczetal A., Cwalina U., Golonko A., Małus A., Kowzan U., Szulc A., Rudzki L., Ostrowska L. Visceral obesity in normal-weight patients suffering from chronic schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2014; 14 (35): 14–35. DOI: 10.1186/1471-244X-14-35.
- Ruppert J., Hartung D., Westhoff-Bleck M., Herrmann J., Stubbs B., Cordes J., Krüger T.H.C., Lichtinghagen R., Kahl K.G. Increased pericardial adipose tissue and cardiometabolic risk in patients with schizophrenia versus healthy controls. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2017: Nov. 23. DOI: 10.1007/s00406-017-0858-y.
- Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы). *Современная терапия психических расстройств*. 2014; 3: 8–14 [Alfimov P.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskiy M.Ya., Mosolov S.N. Metabolic syndrome in schizophrenic patients (literature review). *Sovremennaja terapija psichicheskib rasstrojstv – Modern Therapy of Mental Disorders*. 2014; 3: 8–14 (in Russ.).]
- Frighi V., Stephenson M.T., Morovat A., Jolley I.E., Trivella M., Dudley C.A., Anand E., White S.J., Hammond C.V., Hockney R.A., Barrow B., Shakir R., Goodwin G.M. Safety of antipsychotics in people with intellectual disability. *Br. J. Psychiatr.* 2011; 199 (4): 289–295. DOI: 10.1192/bjp.bp.110.085670.
- Enez Darcin A., Yalcin Cavus S., Dilbaz N., Kaya H., Dogan E. Metabolic syndrome in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia and in their siblings. *Schizophrenia Res.* 2015; 166 (1–3): 201–206. DOI: 10.1016/j.schres.2015.05.004.
- Popović I., Ravanić D., Janković S., Milovanović D., Folić M., Stanojević A., Nenadović M., Ilić M. Long-Term Treatment with Olanzapine in Hospital Conditions: Prevalence and Predictors of the Metabolic Syndrome. *Srp. Arb. Celok. Lek.* 2015; 143 (11–12): 712–718.
- Amiaz R.A., Rubinstein K., Czerniak E., Karni Y., Weiser M. Diet and Fitness Program Similarly Affects Weight Reduction in Schizophrenia Patients Treated with Typical or Atypical Medications. *Pharmacopsychiatry*. 2016; 49 (3): 112–116. DOI: 10.1055/s-0035-1569416.
- Vancampfort D. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015; 14 (3): 339–347. DOI: 10.1002/wps.20252.
- Kishi T., Matsuda Y., Matsunaga S., Iwata N. Aripiprazole for the management of schizophrenia in the Japanese population: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015; 20 (11): 419–434. DOI: 10.2147/NDT.S78977.
- Tek C., Kucukgoncu S., Guloksuz S., Woods S.W., Srihari V.H., Annamalai A. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. *Early Intervention in Psychiatry*. 2016; 10 (3): 193–202. DOI: 10.1111/eip.12251.
- Никитюк Б.А., Корнетов Н.А. Интегративная биомедицинская антропология. М: Изд-во Том. ун-та, 1998: 182. [Nikityuk B.A., Kornetov N.A. Integrative

- biomedical anthropology. M: Izd-vo Tom. un-ta Publ., 1998: 182 (in Russ.).
17. Cameron I.M., Hamilton R.J., Fernie G., MacGillivray S.A. Obesity in individuals with schizophrenia: a case-controlled study in Scotland. *Br. J. Psych. Open.* 2017; 3 (5): 254–256. DOI: 10.1192/bjpo.bp.116.003640.
 18. Brett J. Concerns about quetiapine. *Australian Prescriber.* 2015; 38 (3): 95–97. Published online 2015 Jun 1. DOI: 10.18773/austprescr.2015.032.
 19. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2017; 1: 63–69. [Gorobets L.N., Mazo G.E. Hyperprolactinemia during the use of second generation antipsychotics: principles of prevention, diagnosis and correction. *Obzrenie psibiatrii i medicinskoj psibologii imeni V.M. Behtereva – V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2017; 1: 63–69 (in Russ.).]
 20. Liu J., Sun J., Shen X., Guo W., Zhi S., Song G., Xu Q., Song J. Randomized controlled trial comparing changes in serum prolactin and weight among female patients with first-episode schizophrenia over 12 months of treatment with risperidone or quetiapine. *Shanghai Arch. Psychiatry.* 2014; 26 (2): 88–94. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2014.02.005.
 21. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987; 13 (2): 261–276.
 22. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Москва, 2001: 238. [Mosolov S.N. Psychometric rating scales of symptoms of schizophrenia and concept of cognitive and negative disorders. M.: Moskva, 2001:238 (in Russ.).]
 23. <https://omron.medtechpro.ru/vesy-zhiroanalizator-omron-bf-508.html>.
 24. Brooksbank B.W., MacSweeney D.A., Johnson A.L., Cunningham A.E., Wilson D.A., Coppen A. Androgen excretion and physique in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry.* 1970; 117 (539): 413–420.
 25. Rees W.L., Eysenk H. J. A factorial study of some morphological aspects of human constitution. *J. Mental Sci.* 1945; 91 (382): 8–21.
 26. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2006: 129. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Use of STATISTICA software kit. M.: Media Sfera Publ., 2006: 129 (in Russ.).]
 27. Subramaniam M., Lam M., Guo M.E., He V.Y., Lee J., Verma S., Chong S.A. Body mass index, obesity, and psychopathology in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2014; 34 (1): 40–46. DOI: 10.1097/JCP.000000000000058.
 28. Gallagher D., Heymsfield S.B., Heo M., Jebb S.A., Murgatroyd P.R., Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2000; 72 (3): 694–701. DOI: 10.1093/ajcn/72.3.694.
 29. Корнетов Н.А. Взаимоотношение основных форм течения шизофрении с морфофенотипом конституции больных (по данным клинко-антропометрического исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1991; 91 (7): 104–108. [Kornetov N.A. Interrelation between the main forms of schizophrenia and patients' constitutional morphophenotype (according to data of clinical-anthropometric study). *Zhurnal neurologii i psibiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 1991; 91(7): 104–108 (in Russ.).]
 30. Sugawara N., Yasui-Furukori N., Sato Y., Saito M., Furukori H., Nakagami T., Ishioka M., Kaneko S. Dietary patterns are associated with obesity in Japanese patients with schizophrenia. *BMC psychiatry.* 2014; 14: 184. DOI: 10.1186/1471-244X-14-184.
 31. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L., Noel J.M., Boggs D.L., Fischer B.A., Himelhoch S., Fang B., Petteerson E., Aquino P.R., Keller W. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr. Bull.* 2010; 36 (1): 71–93. DOI: 10.1093/schbul/sbp116.

Поступила в редакцию 05.04.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Корнетова Елена Георгиевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН; консультант психиатр, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-5179-9727.

Дубровская Виктория Владимировна, мл. науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1001-5869.

Корнетов Александр Николаевич, д-р мед. наук, зав. кафедрой фундаментальной психологии и поведенческой медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2342-7504.

Лобачева Ольга Анатольевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория психонейроиммунологии, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7477-6296.

Иванова Светлана Александровна, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярной генетики и биохимии, зам. директора по научной работе, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7078-323X.

Семке Аркадий Валентинович, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением эндогенных расстройств, зам. директора по научной и лечебной работе, НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН; кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-8698-0251.

(✉) Корнетов Александр Николаевич, e-mail: kornetov@mail.tomsknet.ru.

УДК 616.895.8-085.214.2-06:616-008.9-056.257
https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2018-4-54-64

For citation: Kornetova E.G., Dubrovskaya V.V., Kornetov A.N., Lobacheva O.A., Ivanova S.A., Semke A.V. Morphophenotypic predictor of the development of visceral obesity in patients with schizophrenia receiving antipsychotic therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 54–64.

Morphophenotypic predictor of the development of visceral obesity in patients with schizophrenia receiving antipsychotic therapy

Kornetova E.G.^{1,2}, Dubrovskaya V.V.¹, Kornetov A.N.²,
Lobacheva O.A.¹, Ivanova S.A.¹, Semke A.V.^{1,2}

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy Sciences (RAS)
4, Aleutskaya Str., 634014, Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, 634050, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Objective: revealing the role of morphophenotypic indices in the development of visceral obesity in patients with schizophrenia receiving quetiapine and risperidone therapy.

Materials and methods. 56 indoor patients with schizophrenia who received quetiapine ($n = 23$) or risperidone ($n = 33$) at medium doses were examined. Included persons were from 18 to 65 years old with at least a 1 year history of disease, the condition of which met the criteria of schizophrenia according to ICD-10. The Basis map of sociodemographic and clinical-dynamic signs for patients with schizophrenia was filled in, PANSS in the adapted Russian version – SCI-PANSS, noninvasive bioimpedancemetry, measurement of growth, transverse-thoracic, biacromial and bicrystal diameter, with calculation of body mass indexes, Tanner and Rees – Eysenk and definition of integral morphophenotypic indicators were carried out. Statistical processing was performed using Student's t-test with a preliminary estimate of Pearson's χ^2 normal distribution, the Mann – Whitney U test to compare independent samples, the Spearman correlation analysis, the two-sided Fisher test.

Results. There were no significant differences in both subgroups in terms of bioimpedancemetry. The correlation between the level of visceral fat and the Rees – Eysenk index in patients receiving risperidone was a moderate inverse: the greater the value of the Rees – Eysenk index, the lower the level of visceral fat ($r = -0.73381$, $t = -4.70833$, $p = 0.00015$). The correlation between the Tanner index and the level of visceral fat in the quetiapine subgroup was strong: the larger the Tanner index, the higher the visceral fat level ($r = 0.7763$, $t = 4.08481$, $p = 0.00181$); in the risperidone subgroup, there was an average direct correlation ($r = 0.48133$, $t = 2.39356$, $p = 0.02716$).

Conclusion. The magnitude of the Rees – Eysenk index of schizophrenic patients can be considered among other factors in the management of risperidone in individuals with asthenic physique. The determination of the Tanner index at the beginning of treatment can play the role of a prognostic factor in the development of visceral obesity in patients with schizophrenia in the planned use as a basic therapy for quetiapine.

Key words: schizophrenia, quetiapine, risperidone, visceral obesity, noninvasive bioimpedancemetry.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The study was supported by RNF18-15-00011 grant "Schizophrenia combined with the metabolic

syndrome: clinical constitutional factors and molecular markers".

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under Mental Health Research Institute TNRMC RAS, (Protocol No. 99 of 17. 04. 2017, № 99/1.2017).

Received 05.04.2018

Accepted 09.11.2018

Kornetova Elena G., DM, Leading Researcher, Department of Endogenous Disorders, Mental Health Research Institute TNRMC RAS; Consultant psychiatrist, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5179-9727.

Dubrovskaya Viktoria V., Junior Researcher, Department of Endogenous Disorders, Mental Health Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1001-5869.

Kornetov Alexander N., DM, Head of the Department of Fundamental Psychology and Behavioral Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2342-7504.

Lobacheva Olga A., DM, Leading Researcher, Laboratory of Psychoneuroimmunology, Mental Health Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7477-6296.

Ivanova Svetlana A., DM, Professor, Deputy Director for Scientific Work, Mental Health Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7078-323X.

Semke Arcadi V., DM, Professor, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Mental Health Research Institute, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8698-0251.

(✉) **Kornetov Alexander N.**, e-mail: kornetov@mail.tomsknet.ru.