

Динамический мониторинг кортизола и биохимических показателей риска развития метаболического синдрома у больных шизофренией

А.Г. Лорикян, Л.Н. Горобец

*Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ
"НМИЦПН им. В.П.Сербского" МЗ РФ
107076, Москва, ул. Потешная, 3*

Ключевые слова: кортизол, первый психотический эпизод, метаболические нарушения, глюкоза, холестерин, ИМТ

В последние годы отмечен значительный рост количества научных публикаций, касающихся проблем нейрогуморальной регуляции у больных с психическими заболеваниями. Являясь одной из форм физиологической регуляции в организме, она способствует поддержанию внутренней среды организма и приспосабливает организм к стресс-ответу при помощи выброса гормонов. К настоящему времени установлено, что гиперсекреция основного стресс-гормона кортизола приводит к различным метаболическим нарушениям [2,10,15]. Он стимулирует образование глюкозы в печени, усиливая глюконеогенез.

Известно, что формирование метаболических нарушений у больных с психическими расстройствами характеризуется комплексом как обменных, так и гормональных нарушений, значительная роль также отводится психофармакотерапии (ПФТ). Биологический компонент терапии представляет собой в основном медикаментозную коррекцию психотических расстройств. Основной группой психофармакологических средств, применяемых для лечения шизофрении, являются антипсихотики (нейролептики), которые обладают широким спектром побочных эффектов.

Следует отметить, что в научной литературе имеются незначительные данные о влиянии антипсихотиков на уровни липидов в сыворотке крови больных шизофренией: показано статистически значимое влияние клозапина и оланзапина на повышение уровней холестерина, триглицеридов (ТГ), ЛПВП в течение 14-недельной терапии [3,4].

В этой связи особый интерес представляют исследования, касающиеся больных с первым психотическим эпизодом (ППЭ). Имеющиеся данные о вызванных антипсихотиками метаболических рисках часто огра-

ничены потенциальными вмешивающимися эффектами, связанными с предыдущей антипсихотической терапией у больных с хронической шизофренией. Так, в исследовании Fleischhacker W.W. et al. [11] было показано, что у пациентов с ППЭ базовый уровень распространенности метаболического синдрома (МС) составил 6,0% случаев и был сопоставим по его частоте с пациентами, ранее не получавшими ПФТ (5,7%) и пациентами, получавшими краткосрочную терапию антипсихотиками второго поколения (6,1%). Исследование показало, что 58,5% пациентов имели один или более факторов повышенных метаболических рисков на базовом уровне: 28,5% продемонстрировали повышенный (более 25) ИМТ; 24,2% – артериальную гипертензию; 8,2% – абдоминальное ожирение; 7,3% – гипергликемию. Эти результаты сопоставимы с другими исследованиями, указывающими на частоту (от 30 до 60%) одного или более факторов риска развития МС у пациентов, страдающих шизофренией [7,9,12].

Кроме того, в исследовании краткосрочной (12 недель) терапии антипсихотиками второго поколения у пациентов с ППЭ было показано, что увеличение массы тела (кг/месяц) отмечалось у пациентов, получавших галоперидол (0,62 SE 0,11), амисульприд (0,76 SE 0,08), оланзапин (0,98 SE 0,07) и кветиапин (0,58 SE 0,09), что было значительно выше, чем в группе пациентов, принимавших зипразидон (0,18 SE 0,10) [6]; значимое увеличение ИМТ, общего холестерина, ЛПНП, ТГ, после 12 недель терапии оланзапином [13]; значимое повышение ИМТ, ТГ, инсулина, лептина, глюкозы в 2-недельном двойном плацебоконтролируемом исследовании оланзапина в дозах 50 и 100 мг/сутки [8].

Таким образом, необходимо учитывать роль ПФТ в формировании метаболических нарушений у больных с шизофренией, а также динамику основных гормональных и биохимических показателей, характеризующих эти нарушения.

Цель исследования – изучение особенностей динамики кортизола, холестерина, глюкозы и индекса массы тела (ИМТ) у больных с ППЭ и хронической шизофренией в процессе терапии оланзапином.

Материал и методы

Объектом изучения послужили 58 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет. Основную группу составили 28 пациентов с первым психотическим эпизодом (ППЭ) (16 женщин и 12 мужчин), средний возраст – $27,3 \pm 1,6$ лет, длительность заболевания в среднем 1,5 лет, которым проводилась монотерапия оланзапином в дозе 5-20 мг/сутки (средняя суточная доза составляла $14,6 \pm 6,6$ мг). В качестве группы сравнения обследовано 30 хронически больных с расстройствами шизофренического спектра (11 женщин и 19 мужчин), средний возраст которых составил $35,09 \pm 1,25$. Больные получали терапию оланзапином в дозе от 10 до 20 мг/сутки,

инъекционно или в таблетированной форме (средняя суточная доза составляла $16,3 \pm 3,5$ мг). У всех больных была диагностирована параноидная шизофрения (F-20.0) в соответствии с критериями МКБ-10. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 50 лет; отсутствие эндокринных и органических заболеваний ЦНС, тяжелых форм соматических и гинекологических заболеваний; беременность и лактация, а также наличие информированного согласия для участия в исследовании. Для группы сравнения дополнительными критериями являлись: длительность заболевания не менее 10 лет; «wash out» период в течение 7-10 дней перед назначением оланзапина в тех случаях, когда больные, длительно страдающие шизофренией, до начала исследования получали антипсихотическую терапию. В этот период, при необходимости, назначались транквилизаторы.

Основные методы исследования: клинико-психопатологический, антропометрический, биохимический (иммуноферментный, энзиматический колориметрический) и статистический.

Дизайн исследования предусматривал определение ИМТ, уровня кортизола, глюкозы и холестерина до проведения терапии оланзапином и спустя 6-8 недель. Антропометрический метод работы заключался в измерении роста и веса тела каждого пациента, для определения индекса массы тела (ИМТ) или индекса Кетле, для оценки наличия или отсутствия ожирения.

Определение содержания уровня кортизола, а также биохимических показателей – глюкозы и холестерина проводилось натощак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования Multiscan Agent («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио», а также при помощи биохимического анализатора Piccolo Xpress производства фирмы Abaxis, США. Референтные значения исследуемых показателей: кортизол – 150-660 нмоль/л; холестерин – 3,0-6,2 мм/л, глюкоза – 3,8-5,8 мм/л. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» версия 7.0 с вычислением средних значений (М) и ошибки средней ($\pm SE$). Для сравнения показателей применялись непараметрические методы статистической оценки: для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона, анализ межгрупповых различий проводился с помощью теста Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

С целью выявления роли биохимических параметров в формировании метаболического синдрома было сформировано 3 группы пациентов

(группирующий признак – показатели ИМТ): I группа – пациенты с ППЭ (28 чел. – 100%) с нормативными значениями ИМТ; II группа – хронические пациенты с нормативным ИМТ (ХПН) – 20 чел. (66,6%); III группа – хронические пациенты с повышенным ИМТ (ХПП) – 10 чел. (33,3%). В дальнейшем сравнительный анализ полученных данных проводился как внутри групп, так и между ними.

Во всех выделенных группах в процессе терапии оланзапином отмечалось значимое ($p \leq 0,05$) повышение ИМТ (I группа: фон – $22,9 \pm 1,96$ кг/м²; 6-8-я неделя терапии – $23,4 \pm 1,85$ кг/м²; II группа: фон – $21,03 \pm 2,6$ кг/м²; 6-8-я неделя терапии – $23,8 \pm 1,8$ кг/м²; III группа: фон – $27,8 \pm 2,7$ кг/м²; 6-8-я неделя терапии – $29,6 \pm 3,1$ кг/м²). При этом у 10,9% пациентов с ППЭ и у 25% с ХПН к концу исследования ИМТ превышал 25 кг/м², что соответствовало избыточной массе тела. Кроме того, было выявлено значимое ($p \leq 0,05$) различие фоновых значений ИМТ между группами ППЭ и ХПП ($22,9 \pm 1,96$ и $27,8 \pm 2,79$ кг/м² соответственно) (рис. 1). Полученные данные согласуются с данными аналогичных исследований и свидетельствуют о том, что даже краткосрочная терапия оланзапином приводит к повышению массы тела.

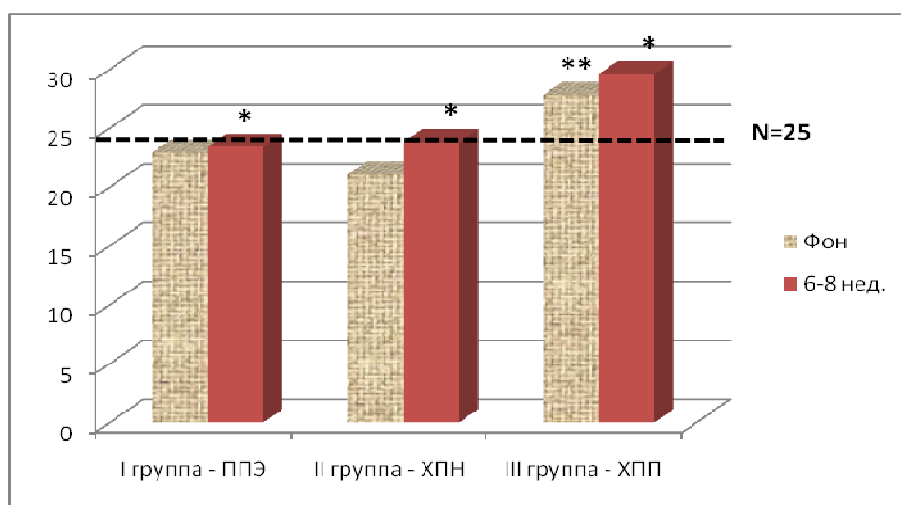


Рис. 1. Динамика ИМТ в исследуемых группах (кг/м²)

* значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона)

** значимость межгрупповых различий (критерий Манна-Уитни)

Средние показатели холестерина во всех группах находились в нормативном диапазоне на всем протяжении исследования. Отмечена сходная динамика изменений показателя в сторону повышения: ППЭ – от $4,61 \pm 0,12$ до $5,02 \pm 0,18$ ммоль/л; ($p = 0,029$); ХПН – от $4,6 \pm 1,0$ до $5,5 \pm 0,6$ ммоль/л ($p = 0,000144$); ХПП – от $4,7 \pm 7,2$ до $5,7 \pm 0,6$ ммоль/л ($p = 0,001$). При этом в I группе число случаев гиперхолестеринемии возросло с 14,3 до

35,7%; во II группе – с 30 до 43% и в III группе – с 35,6 до 52,6% случаев (рис.2). Межгрупповых значимых различий уровней холестерина выявлено не было.

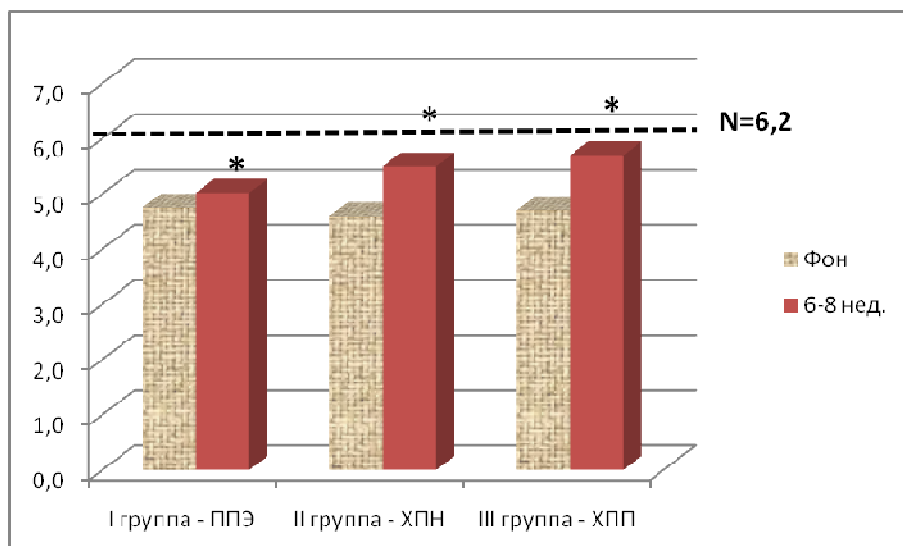


Рис. 2. Динамика уровней холестерина в исследуемых группах (ммоль/л)
* значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона)

Динамика изменений уровня глюкозы не имела различий в выделенных группах – происходило значимое повышение средних показателей: ППЭ – фон $4,96 \pm 0,32$ ммоль/л; 6-8-я неделя – $5,22 \pm 0,26$ ммоль/л ($p=0,02$); ХПН – от $4,8 \pm 0,54$ до $5,57 \pm 0,49$ ммоль/л ($p=0,0013$) соответственно; ХПП – от $5,27 \pm 0,52$ до $5,85 \pm 0,47$ ммоль/л ($p=0,013$) соответственно). В группе ППЭ у 7,1% пациентов отмечалась фоновая гипергликемия. Ее частота к концу терапии возросла до 14,3%. Во II группе фоновые уровни глюкозы соответствовали нормативным показателям и только на 6-8-й неделе у 20% пациентов была выявлена гипергликемия. В III группе частота гипергликемии увеличилась с 21,4 до 50% случаев. Межгрупповых значимых различий уровней глюкозы не выявлено (рис.3).

Данные о динамике уровней кортизола представлены на рис.4. Как видно из данных рис.4, фоновые уровни кортизола в I и III группах превышали нормативные показатели: ППЭ – $682,7 \pm 305,4$ и $701,9,7 \pm 203,4$ нмоль/л соответственно. В процессе терапии оланзапином происходило снижение средних уровней кортизола во всех 3 группах и на 6-8-й неделе терапии средние значения гормона не превышали референтных пределов. Значимых внутри- и межгрупповых различий уровней кортизола не обнаружено. Частота встречаемости гиперкортизолемии у пациентов также

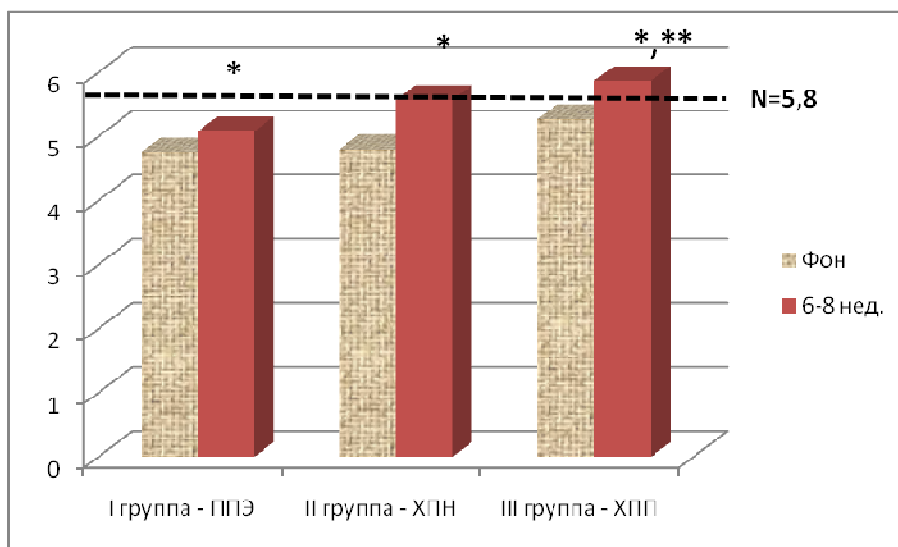


Рис. 3. Динамика уровней глюкозы в исследуемых группах (ммоль/л)
* значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона)

снижалась: ППЭ – с 38,5 до 23%; ХПН – с 25 до 20%; ХПП – с 42,9 до 35,7% случаев.

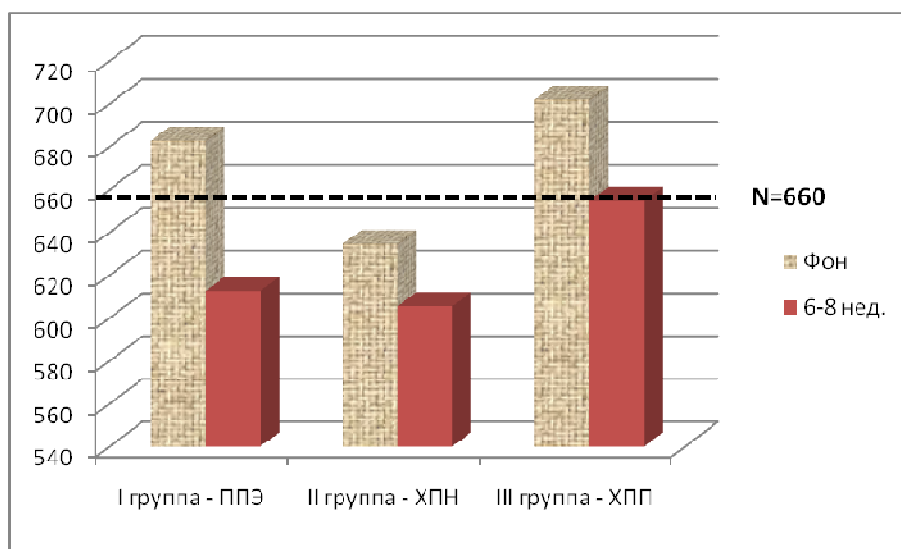


Рис. 4. Динамика уровней кортизола в исследуемых группах (нмоль/л)

На сегодняшний день комплексное исследование по изучению особенностей гормонального, биохимического дисбаланса у больных шизо-

френией с учетом фармакогенного фактора и антропометрических показателей (ИМТ) представляется наиболее актуальным. Так как именно системный подход позволяет уточнить мультифакторные аспекты как психических заболеваний, так и метаболических нарушений.

Анализ наших результатов исследования показал, что у пациентов с ППЭ еще до начала антипсихотической терапии выявляются отдельные компоненты МС: гиперхолестеринемия – 14,3% случаев; гипергликемия – 7,1% случаев. При этом масса тела пациентов находилась в нормативном диапазоне. Частота отдельных биохимических показателей метаболического синдрома у больных с хронической шизофренией до начала терапии как с повышенным ИМТ, так и с его нормативными значениями, оказалась значимо выше по сравнению с пациентами с ППЭ (гиперхолестеринемия от 30 до 35,6%; гипергликемия в 21,4% случаев). Это может свидетельствовать о том, что у больных с ППЭ отдельные проявления дислипидемии связаны с влиянием на метаболические процессы самого психического заболевания, а у больных с хронической шизофренией нельзя исключить влияния на биохимические показатели ожирения и предшествующей ПФТ. Полученные данные согласуются с результатами, полученными в ряде зарубежных исследований [5,9,11]. Значимое возрастание частоты отдельных проявлений МС (антропометрических и биохимических показателей), а также уровня исследуемых показателей как у больных с ППЭ, так и хронической шизофренией в процессе 6-8-недельной терапии оланзапином свидетельствуют о роли фармакологического фактора (в данном случае – оланзапина) в развитии МС. Полученные данные о наличии фоновой гиперкортизолемии у ряда больных как с ППЭ, так и хронической шизофренией могут свидетельствовать о физиологической стрессорной реакции [1,14,16].

Таким образом, динамический подход мониторинга кортизола, биохимических и антропометрических показателей необходимо использовать в психиатрической практике с целью назначения антипсихотиков с минимальным «метаболическим» эффектом у больных с имеющимися факторами риска развития метаболического синдрома, что позволит улучшить социальное функционирование пациентов с психическими расстройствами.

Поступила 22.06.18

**Շիզոֆրենիայով հիվանդների մոտ նյութափոխանակության
համախտանիշի զարգացման ռիսկի գործոններ՝ կորտիզոլի և
կենսաքիմիական ցուցանիշների շարժընթացի մշտադիտարկում**

Ա.Գ. Լորիկյան, Լ.Ն. Գորոբեց

Ուսումնասիրությունը ներառում է շիզոֆրենիայով տառապող (առաջին հոգեկան դրվագ և խրոնիկական շիզոֆրենիա) 18-50 տարեկան 58 հիվանդներ: Հետազոտված խմբի հիվանդների մոտ, ախտորոշվել է պարանոիդ շիզոֆրենիա (F-20.0)՝ համաձայն ICD-10 չափանիշների: Բոլոր հիվանդներից ստացվել է ուսումնասիրությանը մասնակցելու համաձայնություն: Ուսումնասիրության դիզայնը ներառում էր BMI-ի, կորտիզոլի, ինչպես նաև գլյուկոզայի և խոլեստերինի մակարդակների որոշում՝ մինչև օլանզապինով թերապիան և 6-8 շաբաթ անց: Ուսումնասիրության արդյունքում ստացված տվյալները հաստատում են կանոնավոր (ֆոնային և դինամիկ) կորտիզոլի և կենսաքիմիական (գլյուկոզ և խոլեստերին) անթրոպոմետրիկ ցուցանիշների մշտադիտարկման անհրաժեշտությունը առաջին հոգեկան դրվագով և խրոնիկական շիզոֆրենիայով հիվանդների մոտ՝ նպատակ ունենալով վաղ հայտնաբերել և կանխարգելել նյութափոխանակության համախտանիշը:

**Dynamic monitoring of cortisol and biochemical indices
of the risk of metabolic syndrome development in
patients with schizophrenia**

A.G. Lorikyan, L.N. Gorobets

The subject of the study was a group of 58 patients with schizophrenia (the first psychotic episode and the chronic course of schizophrenia) aged from 18 to 50 years. The patients in the study group were diagnosed with paranoid schizophrenia (F-20.0) according to ICD-10 criteria. All patients gave informed consent to participate in the study. The design of the study included determination of BMI, the level of cortisol, as well as glucose and cholesterol levels before treatment with olanzapine and 6-8 weeks after it. The data obtained in the study have confirmed the necessity of regular (background and dynamic) monitoring of cortisol, biochemical (glucose and cholesterol) and anthropometric indices in patients with FEP and chronic schizophrenia for early detection and prevention of metabolic syndrome.

Литература

1. Горобец Л.Н., Лорикян А.Г., Кутузова Н.М. Особенности секреции кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у больных с первым психотическим эпизодом. Социальная и клиническая психиатрия, 2014,24(2), с. 5–10.
2. Сапронов Н.С. Фармакология гипотизарно-надпочечниковой системы. СПб.,1998.
3. Тек Ц., Куцукгонцу С., Гулоксуз С. и соавт. Индуцированная антипсихотиками прибавка в весе у пациентов с первым психотическим эпизодом: мета-анализ. Социальная и клиническая психиатрия, 2016, 26(1), с. 45-49.
4. Anand P., Popli A.P., Konicki P.E. et. al. Clozapine and associated diabets mellitus. Clin. Psychiatry, 1997,58, p. 3-7.
5. Birkenaes A., Birkeland K., Engh J. et. al. Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2008, 28(2), p. 132-137.
6. Borba C., Fan X., Copeland P. et. al. Placebo-controlled pilot study of ramelteon for adiposity and lipids in patients with schizophrenia. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2011, 31(5), p.653-658.
7. Correll C.U., Robinson D.G., Schooler N.R. et al. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. JAMA Psychiatry, 2014, 71, p.1350-1363.
8. Daurignac E., Leonard K.E., Dubovsky S.L. Increased lean body mass as an early indicator of olanzapine-induced weight gain in healthy men. Int. Clin. Psychopharmacol., 2015, Jan; 30 (1), p.23-28.
9. De Hert M., van Winkel R., Van Eyck D. 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, 27, p.14.
10. Di Dalmazi, G., Vicennati V., Rinaldi E. et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. Eur. J. Endocrinol., 2012, Apr;166(4), p. 669-677.
11. Fleischhacker W.W., Siu C.O., Bodén R. and the EUFEST study group. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2013, 16, p. 987-995.
12. McEvoy J., Baillie R.A., Zhu H. et al. Lipidomics reveals early metabolic changes in subjects with schizophrenia: effects of atypical antipsychotics. PLoS One, 2013, Jul 24,8(7), e68717.
13. Misiak B., Stańczykiewicz B., Łaczmański Ł. et al. Lipid profile disturbances in antipsychotic-naïve patients with first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis. Eur. Psychiatry, 2017, Mar; 41, p. 42-46.
14. Mondelli V. The effect of stress and its biological mediators on the onset and clinical outcome of psychosis. European Archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2013, 263, p. 7.
15. Peeters, B.W., Tonnaer J.A., Groen M.B. et al. Glucocorticoid receptor antagonists: new tools to investigate disorders characterized by cortisol hypersecretion . Stress, 2004, Dec;7(4), p. 233-241.
16. Wolkowitz O.M., Epel E.S., Reus V.I. Stress hormone-related psychopathology: pathophysiological and treatment implications. World J. Biol. Psychiat., 2012, p. 115-143.