

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Богдашов Д.С.¹, Ким А.Е.², Шустов Е.Б.³, Масалова О.О.², Башарин В.А.²,
Ганапольский В.П.^{2,4}

¹*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Новгородский государственный университет имени
Ярослава Мудрого (173003, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-
Петербургская, д. 41)*

²*Федеральное государственное бюджетное военное образовательное
учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.
Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
(195277, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж)*

³*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический
центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» Федерального медико-
биологического агентства Российской Федерации
(192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1, литера А)*

⁴*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации (191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41)*

Резюме.

Введение. По данным ВОЗ, в мире около 23 миллионов человек страдают шизофренией. В Российской Федерации число впервые выявленных в 2023 г случаев психических расстройств и расстройств поведения составило 5765811 человек. Нарастающая динамика числа больных шизофренией, с учетом фактически пожизненной необходимости приема антипсихотических средств, существенно повышает значимость минимизации развития при их приеме нежелательных метаболических последствий, включая ятрогенный

метаболический синдром, гиперлипидемию, ожирение, обострение хронических воспалительных процессов.

Цель исследования – оптимизация индивидуальных схем применения нейролептиков для лечения шизофрении в условиях специализированного психиатрического стационара.

Методы. Работа выполнена как ретроспективное контролируемое лонгитюдное клиническое исследование, в котором изучались истории болезни 393 пациентов с диагнозом шизофрения, проходивших в 2022-2025 гг стационарное лечение в психиатрической больнице ГОБУЗ «НКСЦП». Анализировались показатели: холестерин, ЛПНП, ЛПВП, масса тела и ее индекс, глюкоза, АЛТ, АСТ, билирубин, С-реактивный белок, СОЭ, гемоглобин, количество эритроцитов в периферической крови. Одновременно фиксировались данные о применяемых нейролептиках, их суточных дозах и длительности применения. В качестве контрольной группы были обследованы 67 пациентов с психотическими расстройствами, у которых нейролептики не применялись. Значимость контролируемых факторов (вид препарата, его доза, длительность приема) для базовых метаболических показателей в плазме крови оценивалась методом однофакторного дисперсионного анализа.

Результаты. Установлена вариативность изменений метаболических показателей крови пациентов не только от вида нейролептика, но и его дозы и длительности курсового применения. При наличии у больных исходных нарушений метаболических показателей их длительный курсовой прием потребует проведения динамического лабораторного контроля состояний липидного, углеводного обменов, состояния печени и кислородтранспортной функции крови. Препараты галоперидол, рисперидон, кветиапин и клозапин в основном имеют более благоприятный метаболический профиль, в том числе при умеренно длительном приеме (до 5 лет). Длительное применение зуклопентиксола (более 2 лет) может быть лимитировано неблагоприятными метаболическими последствиями его применения.

Заключение. Показана принципиальная возможность снижения рисков развития ятрогенного метаболического синдрома у больных шизофренией за счет оптимизации выбора нейролептика, его дозы и длительности приема, основываясь на результатах оценки его метаболических показателей на момент госпитализации.

Ключевые слова: нейролептики; системные воспалительные реакции; печеночный цитолитический синдром; факторный дисперсионный анализ; шизофрения; ятрогенный метаболический синдром

A COMPARATIVE STUDY OF THE ADVERSE METABOLIC CONSEQUENCES OF COURSE-BASED USE OF ANTIPSYCHOTICS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Bogdashov D.S.¹, Kim A.E.², Shustov T.B.³, Masalova O.O.², Basharin V.A.²,
Ganapolsky V.P.^{2,4}

¹ — *Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)*

² — *S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)*

³ — *S.N. Golikov Research and Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

⁴ — *I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)*

Abstract

Introduction. According to WHO data, approximately 23 million people worldwide suffer from schizophrenia. In the Russian Federation, the number of newly identified cases of mental and behavioural disorders in 2023 amounted to 5 765 811 individuals nationwide. The growing trend in the number of patients with schizophrenia, coupled with the fact that antipsychotic medications are often required for virtually a lifetime, significantly increases the importance of minimizing the development of adverse metabolic consequences associated with their use – including iatrogenic metabolic syndrome, hyperlipidaemia, obesity, and exacerbation of chronic inflammatory processes.

Purpose. To optimize individual regimens for the use of antipsychotics in the treatment of schizophrenia in a specialized psychiatric inpatient setting.

Methods. The study was conducted as a retrospective, controlled, longitudinal clinical study. It involved an analysis of the medical records of 393 patients diagnosed with schizophrenia who received inpatient treatment at the NKSZP Psychiatric Hospital between 2022 and 2025. The following parameters were analysed: cholesterol, LDL, HDL, body weight and body mass index, glucose, ALT, AST, bilirubin, C-reactive

protein, ESR, haemoglobin, and the number of erythrocytes in peripheral blood. Data on the antipsychotics used, their daily doses, and duration of use were recorded simultaneously. The control group consisted of 67 patients with psychotic disorders who did not receive antipsychotics. The significance of the controlled factors (type of drug, dose, duration of use) for the baseline metabolic parameters in blood plasma was assessed using one-way analysis of variance.

Results. Variability in changes in patients' metabolic blood parameters was found to depend not only on the type of antipsychotic but also on its dose and duration of course-based use. If patients have pre-existing abnormalities in metabolic parameters, long-term course-based administration will require dynamic laboratory monitoring of lipid and carbohydrate metabolism, liver function, and the oxygen-transport function of blood. Haloperidol, risperidone, quetiapine, and clozapine generally demonstrate a more favourable metabolic profile, including with moderately long-term use (up to 5 years). Long-term use of zuclopenthixol (more than 2 years) may be limited by the adverse metabolic consequences of its use.

Conclusion. The study demonstrates the fundamental possibility of reducing the risks of developing iatrogenic metabolic syndrome in patients with schizophrenia by optimizing the choice of antipsychotic, its dose, and duration of use, based on the assessment of their metabolic parameters at the time of hospitalization.

Keywords: antipsychotics; systemic inflammatory responses; hepatic cytolytic syndrome; factorial analysis of variance; schizophrenia; iatrogenic metabolic syndrome.

Введение. По данным ВОЗ, в мире около 23 миллионов человек страдают шизофренией (1 из 345 или 0,29%) живущих в настоящее время людей). Для взрослого населения эта доля еще более высока (1 из 233 или 0,49%) [1]. В Российской Федерации число впервые выявленных в 2023 г случаев психических расстройств и расстройств поведения составило в целом по стране 5765811 человек (3993,7 человек на 100000 населения), по сравнению с 2022 годом прирост за год составил 0,54% [2].

С учетом того, что основным специализированным классом лекарственных средств лечения психотических расстройств являются нейролептики, и это лечение предполагает практически пожизненное применение представителей препаратов этого класса [3]. При этом возникает необходимость учитывать, что риск развития диабета у пациентов с шизофренией составляет 11-23% по сравнению с 8,5% риска возникновения заболевания у лиц в общей популяции. Сопутствующие соматические заболевания (сердечно-сосудистые, диабет II типа и т.д.) являются ведущими причинами преждевременной смертности и сокращают продолжительность жизни пациентов с шизофренией в среднем на 10-20 лет по сравнению с общей популяцией.

В ряде работ отмечено, что антипсихотик-индуцированные изменения липидного профиля крови не только увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и могут снижать качество жизни пациента, ухудшать приверженность к лечению и повышать уровень социальной дезадаптации [4]. По данным [5], частота выявления метаболического синдрома у пациентов, находящихся на поддерживающей терапии атипичными антипсихотиками, достигает 60-70%, тогда как в общей популяции этот показатель составляет около 20-25%.

Антипсихотические препараты представляют собой обширную группу психотропных средств, обладающих выраженным влиянием на высшую нервную деятельность и способных устранять ключевые проявления психотических состояний без угнетения сознания [6]. За последние десятилетия эта группа препаратов претерпела значительную эволюцию, что отражает изменения в

понимании патогенеза психозов и подходов к их фармакологической коррекции [7].

Первое поколение антипсихотиков, известных как типичные или нейролептики первого поколения, было разработано в середине XX века и стало настоящим прорывом в психиатрической практике. К числу первых представителей относится хлорпромазин, а затем галоперидол, которые оказали существенное влияние на лечение острой психотической симптоматики [8]. Механизм действия этих препаратов заключается в блокаде дофаминовых D_2 -рецепторов, особенно в мезолимбической системе головного мозга, где избыточная дофаминергическая активность связана с развитием таких симптомов шизофрении, как галлюцинации и бред. Однако у этих препаратов был существенный недостаток – высокая частота развития экстрапирамидных побочных эффектов, обусловленных блокадой D_2 -рецепторов в нигростриарной системе. Это ограничивало их применение и стимулировало поиск новых соединений, что, в конечном итоге привело к появлению антипсихотиков второго поколения, или атипичных. Среди наиболее известных представителей этой группы — клозапин, оланзапин, рисперидон и кветиапин.

Основным отличием атипичных антипсихотиков от типичных является полифармакологический профиль действия. Если типичные антипсихотики действуют преимущественно через блокаду D_2 -рецепторов, то атипичные сочетают это действие с влиянием на серотониновые 5-HT_{2A} -рецепторы, что позволило значительно снизить риск развития двигательных побочных эффектов. Кроме того, ряд препаратов этого поколения воздействует и на другие рецепторные системы — гистаминовые H_1 -, α -адренергические и мускариновые M_1 -рецепторы, что объясняет их широкий спектр действия [5].

В последние годы появились антипсихотики третьего поколения, такие как кариразин и луразидон, отличающиеся ещё более сложным механизмом действия. Например, кариразин обладает свойствами частичного агонизма на уровне D_2 -рецепторов, что позволяет сохранять определённую

дофаминергическую активность в префронтальной коре, обеспечивая антидепрессивный и когнитивный компонент действия [9-11].

Известно, что пациенты, особенно страдающие шизофренией, находятся в группе повышенного риска развития множественных соматических заболеваний, включая метаболический синдром, сердечно-сосудистые патологии и сахарный диабет 2 типа [12, 13]. Курсовое применение оланзапина, клозапина уже в первые месяцы лечения сопровождается развитием инсулинорезистентности, что связано с влиянием препаратов на серотониновые и гистаминовые рецепторы, а также с изменениями в функциональности адипокинов, таких как лептин и адипонектин [14, 15].

Нарастающая динамика числа больных шизофренией, с учетом фактически пожизненной необходимости приема антипсихотических средств, существенно повышает значимость минимизации развития при их приеме нежелательных метаболических последствий, включая ятрогенный метаболический синдром, гиперлипидемию, ожирение, обострение хронических воспалительных процессов. В связи с этим *целью исследования* стала оптимизация индивидуальных схем применения нейролептиков для лечения шизофрении в условиях специализированного психиатрического стационара.

Материалы и методы. Работа спланирована и выполнена как ретроспективное наблюдательное контролируемое клиническое исследование, в котором изучались кодифицированные (не содержащие персональные данные пациентов) истории болезни пациентов с диагнозом шизофрения, параноидная форма, а также другими формами психотических расстройств, проходивших с февраля 2022 по ноябрь 2025 гг. стационарное лечение в психиатрической больнице ГОБУЗ «НКСЦП». Критериями включения в исследование были пациенты с диагнозами «шизофрения, параноидальная форма» (F20.0 (МКБ-10)), в возрасте 18-70 лет, находящиеся на стационарном лечении вне периода дебюта заболевания. В контрольную группу отбирались пациенты с диагнозами «психопатические расстройства неуточненные» (F00-F99 (МКБ-10)), лечение которых не предусматривало нейролептических средств. Критериями

исключения были пациенты, у которых госпитализация была досрочно прекращена в связи с возникновением острых инфекционных или терапевтических заболеваний, а также лица, нарушившие рекомендованную схему лечения.

Целевыми показателями исследования являлись лабораторные признаки метаболического синдрома, вызванного курсовым применением нейролептических средств. Особенностью данного типа ятрогенного метаболического синдрома является отсутствие артериальной гипертензии, что обусловлено вегетостабилизирующим влиянием нейролептических средств. В связи с этим в критерии ятрогенного метаболического синдрома не включались показатели артериального давления.

Из историй болезни выбирались следующие лабораторные показатели: общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), глюкоза, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), общий билирубин, С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), гемоглобин, количество эритроцитов в периферической крови, масса тела и индекс массы тела (ИМТ), которые, по данным литературы, являются чувствительными к курсовому действию нейролептиков. Указанные лабораторные показатели были определены в плазме венозной крови в конце периода стационарного лечения, забор проб осуществлялся в утренние часы натощак, количественное определение показателей осуществлялось с помощью автоматического биохимического анализатора (BS 200i, Mindray (США)).

В аналитический массив было отобрано 460 случаев госпитализации, из них 393 пациента с диагнозом шизофрении (которым проводилось назначение нейролептиков) и 67 пациентов с другими формами психотических расстройств, в ходе лечения которых нейролептические средства не назначались.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась методами вариационной статистики, частотного и однофакторного дисперсионного анализа, которые проводились в среде процессора электронных

таблиц Excel for Windows с использованием прикладного пакета «Анализ данных». Проверка показателей на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка показала, что, в силу большого числа наблюдений, все исследованные показатели во всех трех выборках близки к нормальному статистическому распределению и могут анализироваться параметрическими методами статистического анализа. В связи с этим представления значений в группах осуществлялось в виде $M \pm m$ (средняя арифметическая и ее ошибка). Статистическая значимость различий между группами оценивалась с помощью критерия Стьюдента, а дисперсионного анализа – с помощью F-критерия. Данные считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Этика. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены Независимым этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург), протокол № 290 от 23.04.2024 г. (Протокол исследования был одобрен локальным биоэтическим комитетом медицинского университета.)

Каждый участник исследования дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

Результаты. Характеристика обследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Показатель	Пациенты с диагнозом шизофрении	Пациенты с психотическими расстройствами
Количество (чел)	393	67
Пол: мужчины (%)	60	43
женщины (%)	40	57

Средний возраст (лет)	$39,9 \pm 0,6$	$35,1 \pm 0,2$
Средний стаж заболевания (лет)	$2,9 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,6$
Индекс массы тела (ед)	$27,4 \pm 0,2$	$24,9 \pm 0,5$

В рамках выполненного исследования оценивалась значимость таких контролируемых факторов, как вид нейролептика, используемые суточные дозы, суммарная длительность применения. Для каждого контролируемого фактора формировались самостоятельные аналитические массивы данных.

В качестве антипсихотиков, применяемых для курсового лечения пациентов с диагнозом «шизофрения» в Новгородской областной психиатрической больнице использовались 12 нейролептиков как с типичным, так и атипичным типом действием (таблица 2).

Таблица 2.

Распределение пациентов по виду нейролептика при лечении шизофрении в условиях специализированного стационара

Типичные нейролептики	Число наблюдений	Атипичные нейролептики	Число наблюдений
Хлорпромазин	3	Кветиапин	65
Галоперидол	54	Клозапин	44
Перфеназин	9	Оланзапин	6
Зуклопентиксол	18	Рisperидон	18
Трифлуоперазин	3	Тиоридазин	20
Хлорпротиксен	13	Сульпирид	3

Контролем при оценке влияния препаратов на исследуемые метаболические показатели служили пациенты с психотическими расстройствами, не получавшие в составе комплексной терапии нейролептических средств.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния препаратов на исследуемые показатели метаболизма пациентов представлены в таблице 3. Анализируемыми показателями были коэффициент детерминации D и уровень статистической значимости p.

Таблица 3.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния препаратов на исследуемые показатели метаболизма

Препарат	АЛТ		АСТ		Билирубин		Глюкоза	
	D=	p=	D=	p=	D=	p=	D=	p=
Кветиапин	0,0000	0,87	0,065	0,003	0,002	0,64	0,002	0,96
Галоперидол	0,080	0,02	0,006	0,38	0,007	0,37	0,003	0,057
Клозапин	0,001	0,73	0,012	0,26	0,080	0,003	0,008	0,36
Тиоридазин	0,0001	0,92	0,0005	0,85	0,073	0,012	0,017	0,23
Рisperидон	0,001	0,75	0,005	0,54	0,0000	0,97	0,0001	0,93
Зуклопентиксол	0,0002	0,91	0,004	0,56	0,002	0,70	0,009	0,40
Хлорпротиксен	0,197*	$4 \cdot 10^{-5}$	0,319*	$5 \cdot 10^{-8}$	0,239*	$4 \cdot 10^{-6}$	0,005	0,52
Перфеназин	0,012	0,35	0,001	0,77	0,052	0,048	0,005	0,56
Оланзапин	0,004	0,62	0,039	0,09	0,002	0,72	0,031	0,14
Хлорпромазин	0,001	0,79	0,001	0,78	0,011	0,38	0,001	0,79
Трифлуоперазин	0,019	0,25	0,0003	0,88	0,529*	$1 \cdot 10^{-12}$	0,002	0,70
Сультрипид	0,019	0,25	0,009	0,44	0,003	0,67	0,003	0,68
Кветиапин	0,158*	$3 \cdot 10^{-6}$	0,127	$3 \cdot 10^{-5}$	0,007	0,34	0,134	$2 \cdot 10^{-5}$
Галоперидол	0,0007	0,78	0,031	0,051	0,011	0,26	0,001	0,89
Клозапин	0,123	0,0002	0,066	0,006	0,046	0,023	0,228*	$1 \cdot 10^{-7}$
Тиоридазин	0,004	0,55	0,002	0,69	0,0009	0,78	0,226*	$3 \cdot 10^{-6}$
Рisperидон	0,196*	$2 \cdot 10^{-5}$	0,153*	0,0002	0,047	0,046	0,047	0,046
Зуклопентиксол	0,196*	$2 \cdot 10^{-5}$	0,234*	$3 \cdot 10^{-6}$	0,003	0,63	0,585*	$2 \cdot 10^{-17}$
Хлорпротиксен	0,113	0,002	0,064	0,023	0,084	0,009	0,089	0,007
Перфеназин	0,134	0,001	0,193*	$7 \cdot 10^{-5}$	0,0009	0,80	0,012	0,35
Оланзапин	0,004	0,60	0,0001	0,92	0,078	0,017	0,042	0,080
Хлорпромазин	0,073	0,024	0,142	0,0013	0,0000	0,94	0,070	0,027

Препарат	АЛТ		АСТ		Билирубин		Глюкоза	
	D=	p=	D=	p=	D=	p=	D=	p=
Трифлуоперазин	0,049	0,066	0,092	0,011	0,031	0,15	0,103	0,007
Сульпирид	0,078	0,019	0,056	0,049	0,024	0,20	0,418*	$2 \cdot 10^{-9}$
Кветиапин	0,049	0,011	0,043	0,017	0,083	$8 \cdot 10^{-4}$	0,088	$5 \cdot 10^{-4}$
Галоперидол	0,015	0,19	0,159*	$6 \cdot 10^{-6}$	0,016	0,17	0,002	0,65
Клозапин	0,047	0,022	0,296*	$7 \cdot 10^{-10}$	0,018	0,16	0,108	0,0005
Тиоридазин	0,008	0,42	0,020	0,19	0,020	0,19	0,005	0,53
Рisperидон	0,035	0,09	0,078	0,01	0,021	0,18	0,055	0,031
Зуклопентиксол	0,035	0,085	0,220*	$6 \cdot 10^{-6}$	0,0003	0,96	0,118	0,001
Хлорпротиксен	0,025	0,16	0,022	0,19	0,001	0,75	0,0002	0,90
Перфеназин	0,0005	0,85	0,119	0,002	0,0000	0,99	0,033	0,12
Оланзапин	0,033	0,12	0,018	0,26	0,076	0,019	0,022	0,21
Хлорпромазин	0,094	0,010	0,028	0,16	0,013	0,35	0,073	0,024
Трифлуоперазин	0,015	0,31	0,014	0,34	0,011	0,39	0,003	0,65
Сульпирид	0,003	0,67	0,095	0,009	0,0001	0,93	0,157*	0,0007

Примечание: * – выделены точки с наиболее выраженным влиянием на исследуемые препараты.

В исследование влияния дозы препарата были включены не все нейролептики, применяемые для лечения шизофрении, указанные в табл. 2. Это связано с тем, что некоторые из них применялись только в одной дозе, для других не выполнялся критерий минимального числа наблюдений для дисперсионного анализа (не менее 3 наблюдений для каждой градации доз). В связи с этим в таблице 4 представлены сведения о препаратах и их дозах, вошедших в сформированный целевой аналитический массив. Анализировались суточные дозы в соответствии с листами назначений в историях болезни.

Таблица 4.

Препараты и их дозы, включенные в анализ влияния контролируемого фактора «доза препарата»

Препарат и его обозначение	Доза, мг/сутки	Кол-во пациентов	Уровень градации фактора
Клозапин (П1)	25	3	низкий
	75	15	низкий
	100	6	средний
	150	19	высокий
Кветиапин (П2)	25	3	низкий
	100	14	низкий
	150	7	средний
	175	4	средний
	200	18	средний
	250	9	высокий
	300	3	высокий
	350	3	высокий
	450	4	высокий
Галоперидол (П3)	10	17	низкий
	15	6	средний
	30	21	высокий
Рisperидон (П4)	2	9	низкий
	4	9	средний
Тиоридазин (П5)	25	8	низкий
	45	5	средний
	50	3	средний
	75	4	высокий
Зуклопентиксол (П6)	20	9	низкий

Препарат и его обозначение	Доза, мг/сутки	Кол-во пациентов	Уровень градации фактора
	30	9	средний
Хлорпротиксен (П7)	15	3	низкий
	25	3	средний
	30	3	средний
	50	4	высокий

Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния контролируемого фактора «доза препарата» на метаболические показатели пациентов с диагнозом шизофрения представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Влияние контролируемого фактора «доза препарата»

Показатель		Препараты ^{\$}						
		П1	П2	П3	П4	П5	П6	П7
АЛТ	D=	0,080	0,311*	0,065	0,772*	0,803*	0,022	0,295
	p=	0,19	$4 \cdot 10^{-5}$	0,063	$2 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-6}$	0,56	0,17
АСТ	D=	0,043	0,440*	0,013	0,635*	0,092	0,028	0,282
	p=	0,41	$5 \cdot 10^{-8}$	0,41	$8 \cdot 10^{-5}$	0,44	0,51	0,19
Билирубин	D=	0,084	0,440	0,039	0,862*	0,246	0,012	0,537*
	p=	0,17	$9 \cdot 10^{-8}$	0,15	$3 \cdot 10^{-8}$	0,090	0,66	0,006
Глюкоза	D=	0,180*	0,025	0,129*	0,311*	0,013	0,030	0,058
	p=	0,017	0,66	0,008	0,016	0,89	0,49	0,74
Холестерин	D=	0,249*	0,068	0,229*	0,155	0,041	0,041	0,420
	p=	0,003	0,22	$3 \cdot 10^{-4}$	0,11	0,70	0,42	0,065
ЛПНП	D=	0,125	0,072	0,0002	0,042	0,519*	0,001	0,731*
	p=	0,065	0,19	0,92	0,42	0,002	0,93	0,001
ЛПВП	D=	0,427*	0,033	0,763*	0,221*	0,297*	0,027	0,033
	p=	$1 \cdot 10^{-5}$	0,55	$7 \cdot 10^{-18}$	0,049	0,050	0,52	0,84

Показатель		Препараты ^{\$}						
		П1	П2	П3	П4	П5	П6	П7
СРБ	D=	0,175*	0,412*	0,122*	0,072	0,078	0,017	0,045
	p=	0,02	$4 \cdot 10^{-7}$	0,010	0,28	0,49	0,61	0,79
Эритроциты	D=	0,071	0,023	0,001	0,124	0,081	0,007	0,775*
	p=	0,22	0,68	0,83	0,15	0,49	0,74	$5 \cdot 10^{-4}$
Гемоглобин	D=	0,126	0,091	0,295*	0,0006	0,177	0,009	0,504*
	p=	0,064	0,109	$2 \cdot 10^{-5}$	0,92	0,19	0,71	0,030
СОЭ	D=	0,176*	0,087	0,048	0,097	0,510*	0,044	0,714*
	p=	0,019	0,122	0,11	0,21	0,002	0,41	0,002
Масса тела	D=	0,169*	0,053	0,001	0,001	0,103	0,067	0,298
	p=	0,023	0,34	0,79	0,89	0,39	0,30	0,17
Значимость влияния**		0,195	0,249	0,263	0,42	0,355	0,032	0,489

Примечания: ^{\$} – обозначения включенных в анализ нейрорепериков П1-7 соответствуют табл. 4.

* – выделены значения, имеющие высокую статистическую и клиническую значимость.

** – значимость влияния фактора определяется как векторная сумма коэффициентов детерминации для отдельных показателей.

Представленные материалы характеризуют степень влияния различных доз препаратов, но не направленность изменения показателя при увеличении его дозы – повышения или понижения, а именно это является особенно важно с точки зрения клинической практики. В обобщенном виде для показателей, имеющих статистическую и функциональную значимость, проанализированы векторы направленности дозовых эффектов. Результаты такого анализа представлены на рисунке 1 в виде «тепловой карты» эффектов. При этом определялись относительные изменения показателя (в %) при повышении его дозы с низкого уровня до более высокого.

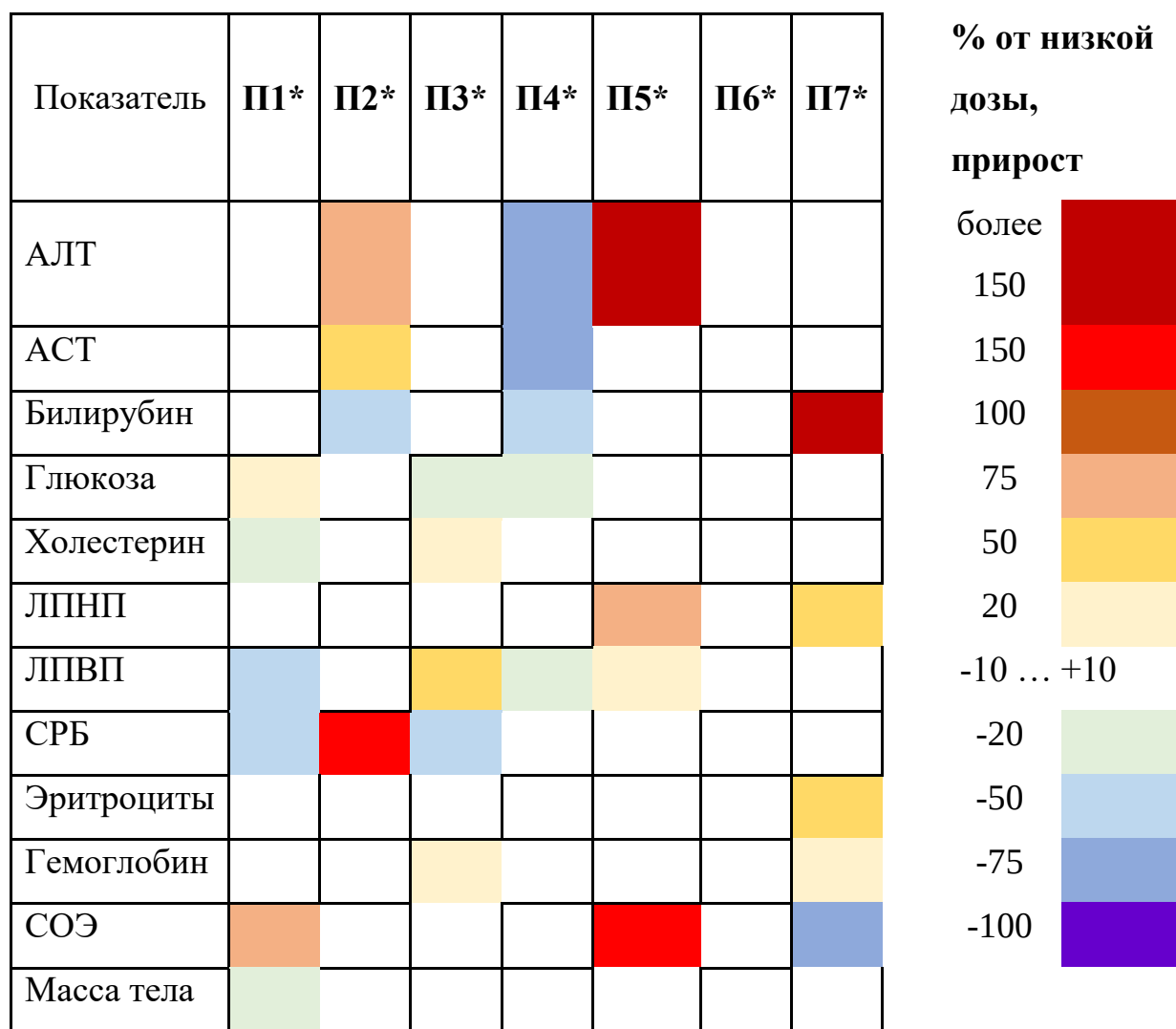


Рисунок 1 - «Тепловая карта» дозовых влияний препаратов на метаболические показатели (изменения от эффектах низкого уровня доз, %)

Примечания: * - обозначения включенных в анализ нейролептиков П1-7 соответствуют табл. 4.

При анализе историй болезни были получены следующие данные о суммарной длительности приемов нейролептических препаратов (таблица 6), которые были использованы для разделения пациентов на полгруппы по данному контролируемому фактору.

Таблица 6

**Нейролептики и суммарная длительность их приема при курсовом
лечении шизофрении.**

Препарат	Длительность приема	Число наблюдений	Уровень фактора
Перфеназин	до 2 лет	6	низкий
	более 2 лет	3	средний
Кветиапин	до 2 лет	28	низкий
	2-5 лет	22	средний
	более 5 лет	15	высокий
Галоперидол	до 2 лет	19	низкий
	2-5 лет	13	средний
	более 5 лет	22	высокий
Рисперидон	до 2 лет	6	низкий
	2-5 лет	7	средний
	более 5 лет	5	высокий
Тиоридазин	до 2 лет	7	низкий
	2-5 лет	9	средний
	более 5 лет	4	высокий
Зуклопентиксол	до 2 лет	5	низкий
	2-5 лет	5	средний
	более 5 лет	8	высокий
Хлорпротиксен	до 2 лет	9	низкий
	2-5 лет	4	средний
Клозапин	до 2 лет	15	низкий
	2-5 лет	17	средний
	более 5 лет	12	высокий

Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния контролируемого фактора «суммарная длительность курсового применения нейролептика» представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния контролируемого фактора «длительность суммарного приема препаратов» на исследуемые показатели метаболизма

Препарат	Показатель							
	АЛТ		АСТ		Билирубин		Глюкоза	
	D=	p=	D=	p=	D=	p=	D=	p=
Перфеназин	0,34	0,096	0,121	0,37	0,369	0,083	0,354	0,091
Кветиапин	0,076	0,18	0,043	0,44	0,021	0,73	0,178*	0,007
Галоперидол	0,056*	0,037	0,047	0,49	0,128	0,075	0,116	0,101
Рisperидон	0,248	0,11	0,086	0,51	0,166	0,26	0,092	0,48
Тиоридазин	0,326*	0,035	0,004	0,97	0,017	0,88	0,120	0,34
Зуклопентиксол	0,490*	0,021	0,412*	0,050	0,413*	0,05	0,131	0,57
Хлорпротиксен	0,002	0,34	0,083	0,34	0,003	0,87	0,054	0,44
Клозапин	0,059	0,38	0,140	0,107	0,260*	0,007	0,118	0,17
Препарат	Холестерин		ЛПНП		ЛПВП		СРБ	
	D=	p=	D=	p=	D=	p=	D=	p=
Перфеназин	0,033	0,64	0,125	0,31	0,164	0,28	0,285	0,139
Кветиапин	0,091	0,12	0,071	0,21	0,126*	0,040	0,103	0,081
Галоперидол	0,160*	0,031	0,028	0,69	0,400*	$6 \cdot 10^{-5}$	0,132	0,068
Рisperидон	0,075	0,56	0,040	0,72	0,135	0,34	0,017	0,88
Тиоридазин	0,041	0,70	0,113	0,36	0,403*	0,012	0,107	0,38
Зуклопентиксол	0,224	0,30	0,569*	0,007	0,465*	0,029	0,778*	$8 \cdot 10^{-5}$
Хлорпротиксен	0,318*	0,044	0,303*	0,050	0,034	0,55	0,046	0,48
Клозапин	0,416*	$8 \cdot 10^{-5}$	0,323*	0,0012	0,404*	0,0001	0,380*	0,0002
Препарат	Эритроциты		Гемоглобин		СОЭ		Масса тела	
	D=	p=	D=	p=	D=	p=	D=	p=
Перфеназин	0,0005	0,95	0,081	0,46	0,212	0,21	0,051	0,56

Кветиапин	0,018	0,78	0,013	0,84	0,007	0,94	0,158*	0,014
Галоперидол	0,041	0,55	0,343*	0,0001	0,179*	0,019	0,046	0,50
Рisperидон	0,028	0,81	0,001	0,99	0,107	0,43	0,075	0,56
Тиоридазин	0,249	0,088	0,169	0,21	0,131	0,30	0,116	0,85
Зуклопентиксол	0,537*	0,011	0,481*	0,023	0,514*	0,015	0,118	0,62
Хлорпротиксен	0,178	0,15	0,125	0,24	0,186	0,14	0,007	0,79
Клозапин	0,129	0,132	0,118	0,17	0,029	0,39	0,454*	$2 \cdot 10^{-5}$

Примечание: * – выделены точки с наиболее выраженным статистически значимым влиянием на исследуемые препараты.

Также, как и оценке влияния дозы применяемого препарата, необходимо отдельно анализировать характер изменения показателя при переходе от относительного короткого курсового (до 1-2 лет) приема к длительному (5 и более лет). Результаты такого анализа отражены на рисунке 2 в виде «тепловой карты».

Препарат	Перфеназин	Кветиапин	Галоперидол	Рisperидон	Тиоридазин	Зуклопентиксол	Хлорпротиксен	Клозапин	% от низкой длительности, прирост
АЛТ									более 150
АСТ									150
Билирубин									100
Глюкоза									75
Холестерин									50
ЛПНП									20

ЛПВП										-10 ... +10	
СРБ										-20	
Эритроциты										-50	
Гемоглобин										-75	
СОЭ										-100	
Масса											

Рисунок 2. «Тепловая карта» влияния увеличения длительности приема
нейролептиков на метаболические показатели пациентов с диагнозом
шизофрения

Обсуждение. Принципиальным отличием дизайна проведенного исследования от обычно приводимых в литературе является одновременный анализ влияния не только вида нейролептиков (что в основном отражается в литературе), но и их дозы и длительности приема. Такой дизайн позволяет провести более детальный анализ возникающих при длительном курсовом применении нежелательных метаболических последствий применения нейролептиков, опираясь не только на типовые характеристики и вид конкретного нейролептика, но и индивидуальных схем лечения, учитывающих также дозы и длительность приема. При анализе литературы не были найдены работы, в которых бы одновременно анализировались эти три аспекта фармакотерапии шизофрении с точки зрения рисков развития ятрогенного метаболического синдрома. Поэтому обсуждение в основном основывается на сопоставлении выявленных метаболических нарушений при приеме нейролептиков с данными других исследований.

Второй специфической особенностью проводимого исследования является то, что все пациенты находились на стационарном лечении в условиях специализированного стационара, что накладывало особые ограничения на

калорийность и соотношение основных нутриентов в их суточном пищевом рационе. Это существенно влияло на спонтанное пищевое поведение пациентов, их аппетит и возможность предпочтения отдельных компонентов. Возможно, с этим может быть связано то, что в нашем исследовании антипсихотическая терапия практически не оказывала на уровень глюкозы в крови, и следовательно, инсулинорезистентность, хотя многие исследователи отмечали выраженный рост инсулинорезистентности буквально в первые месяцы применения нейролептиков [16-18].

Как следует из данных литературы, патогенез антипсихотик-индуцированных метаболических эффектов может быть обусловлен как центральным действием препаратов, связанным с воздействием на рецепторы гипоталамуса и регуляцию аппетита, так и периферическими, включая влияние на печень, жировую ткань и эндокринную систему. В частности, блокада серотониновых 5-HT_{2C}-рецепторов и гистаминовых H₁-рецепторов стимулирует потребление пищи и увеличивает массу тела, что вторично отражается на состоянии липидного профиля [19]. Прямое действие антипсихотиков на печень связано с изменением экспрессии ключевых транскрипционных факторов, таких как *SREBP-1c*, *FASN*, *ACC*, что усиливает липогенез и одновременно подавляет β -окисление жирных кислот, вызывая внутрипеченочное накопление липидов и развитие стеатоза [20].

Полученные нами результаты, если не учитывать влияние доз и длительности приема нейролептиков, в основном близки к представленным в литературе данным. В частности, это касается более выраженного влияния оланзапина и клозапина на метаболические процессы в организме, и существенно более мягкое – для рисперидона [15, 21-23].

Некоторое расхождение с литературными данными в нашей работе возникли в отношении такого показателя, как ЛПВП. В литературе обычно отмечается, что эти липопротеины, обладающие антиатерогенным действием, в условиях антипсихотической терапии достаточно быстро снижаются, что усиливает атерогенность возникающих изменений липидного профиля [24-26].

Однако в наших исследованиях мы не выявили снижения ЛПВП, этот показатель у пациентов или не изменялся, или даже несколько повышался. Возможно, это связано с более оптимальной схемой комплексного лечения заболевания с использованием более низких доз, чем применяемых в зарубежных исследованиях.

Также принципиально совпадают известные по данным литературы сведения о роли в отдаленный период (после снижения дозировок или замены нейролептиков на более мягкие средства) маркеров системного воспаления (СРБ, ФНО, Интерлейкин-6) [27, 28]. Из указанных показателей в нашей работе исследовался С-реактивный белок, для которого была получена схожая динамика значений.

Очевидно, что эффективность и безопасность курсовой фармакотерапии зависят, в том числе, и от длительности приема препарата. Причем механизмы такой зависимости могут быть разнонаправленными. С одной стороны, при курсовом приеме могут отмечаться такие фармакологические феномены, как кумуляция, накопление препарата, как физическое (материальное), при котором скорость выведения препарата любыми способами отстает от скорости его поступления, так и функциональная, когда при прежнем уровне содержания препарата в организме происходит постепенное увеличение его эффектов. Причинами функциональной кумуляции могут быть эпигеномная активация экспрессии рецепторов к лекарственному средству, аллостерическая модуляция рецепторов с изменением аффинности и внутренней активности лиганд-рецепторного комплекса, снижение количества и активности ферментов биотрансформации препарата как самим препаратом, так и его метаболитами, повышение аффинности рецептора под влиянием метаболита препарата, а также другие механизмы.

С другой стороны, при длительном курсовом применении лекарственного средства запускаются механизмы адаптации организма к его действию. Чаще всего такие адаптационные механизмы направлены на снижение его концентрации в ходе курсового приема, в том числе – за счет активации

механизмов метаболической биотрансформации ксенобиотиков, к которым относятся и лекарственные средства [29]. Также могут активироваться механизмы выведения препарата из клеток (например, эффлюксными касетными транспортерами) и из организма в целом (усиление выведения почками, через кишечник, с выдыхаемым воздухом и т.д.).

В силу этого длительность приема препарата может быть значимым фактором, определяющим эффективность и безопасность его курсового применения. Для пациентов с диагнозом шизофрении прием психофармакологических средств, включая нейролептики, является пожизненным. В то же время, в силу динамики клинического течения заболевания зачастую возникает необходимость корректирования схем фармакотерапии, смены препарата при снижении его эффективности, переход на новые схемы комбинированного лечения, в связи с чем при новых госпитализациях в специализированный стационар пациент может получать другой набор лекарственных средств. При статистической обработке при этом каждая госпитализация рассматривается как отдельное наблюдение, а общая эффективность фармакотерапии должна соотноситься с суммарной длительностью приема препарата за весь период наблюдения.

Заключение. В числе исследованных метаболических показателей некоторые из них были малочувствительными к курсовому действию изученных нейролептических средств. К таким показателям относились уровень глюкозы, липопротеинов высокой плотности, уровня эритроцитов и СОЭ.

Результаты проведенного исследования показывают, что различные нейролептики при курсовом приеме неоднозначно влияют на исследуемые метаболические показатели, что позволяет оптимизировать их выбор исходя из особенностей состояния здоровья пациента. Так, уровень печеночных трансаминаз АЛТ и АСТ был чувствителен к воздействию хлорпротиксена, что делает этот нейролептик не оптимальным у пациентов с признаками печеночного цитолитического синдрома на фоне вирусного или токсического поражения печени пациента на момент госпитализации, а гипербилирубинемия может

ограничивать безопасность курсового применения трифлуоперазина, зуклопентиксола, перфеназина и хлорпротиксена. Высокий уровень общего холестерина может рассматриваться как фактор риска развития ятрогенного метаболического синдрома при курсовом применении рисперидона, зуклопентиксола и кветиапина, а высокие значения липопротеинов низкой плотности – при применении зуклопентиксола, перфеназина и рисперидона. Маркер системных воспалительных реакций - С-реактивный белок – оказался чувствительным к курсовому приему зуклопентиксола, сульпирида, клозапина и тиоридазина, а следовательно, применение этих нейролептиков больным шизофренией с сопутствующими хроническими воспалительными процессами (например, артритам, аутоиммунными заболеваниями, подагрой) будет требовать проведение динамического лабораторного мониторинга как этого показателя, так и других маркеров активности воспалительных процессов. Установлено, что уровень гемоглобина (но не эритроцитов) является чувствительным к курсовому применению клозапина, зуклопентиксола и галоперидола, что также требует проведения динамического лабораторного контроля за уровнем гемоглобина крови для исключения рисков развития анемических состояний. Важно отметить, что такой показатель нарушений липидного и углеводного обмена, как масса тела, был чувствительным к курсовому применению сульпирида, в связи с чем применение этого нейролептика у пациентов с избыточным весом или ожирением является нежелательным. В связи с этим, если у пациента с шизофренией какие-либо из указанных показателей выходят за границы референсного диапазона для здоровых лиц или имеются высокие риски обострения сопутствующих заболеваний, влияющих на эти показатели, то при индивидуальном подборе нейролептических средств для повышения безопасности их применения целесообразно ограничить применение таких средств короткими курсами или проводить их прием в условиях проведения динамического мониторинга показателей группы риска развития осложнений.

Кроме вида самого нейролептика, выраженность его основных и побочных эффектов существенно зависит от его дозы и длительности курсового приема. Полученные в работе данные показывают, что влияние более высоких доз клозапина проявляется в отношении таких показателей, как ЛПВП, холестерин, глюкоза, СОЭ, СРБ, масса тела. Точками влияния повышенных доз кветиапина являются АСТ, билирубин, СРБ, АЛТ. Для галоперидола его дозовое влияние распространяется на такие показатели, как ЛПВП, гемоглобин, холестерин, глюкоза и СРБ, а для рисперидона – билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза, ЛПВП. Для препарата тиоридазин точками дозового влияния являются показатели АЛТ, СОЭ, ЛПНП, ЛПВП, а для хлорпротиксена – эритроциты, СОЭ, ЛПНП, гемоглобин, билирубин. Обращает на себя внимание тот факт, что для препарата зуклопентиксол отсутствовали статистически значимые влияния дозы препарата на метаболические показатели у больных шизофренией.

Проведенная работа позволяет проводить оптимизацию выбора нейролептических средств и уровня их доз в зависимости от наличия или отсутствия признаков метаболических нарушений у пациентов. Так, при наличии у больных в анализах крови при поступлении в стационар высоких уровней печеночных трансаминаз более оптимальным будет назначение препарата рисперидон, в то время как применение тиоридазина или клозапина в стандартной или повышенной дозе может повысить риски проявлений печеночного цитолитического синдрома. При гипербилирубинемии возможным будет применение стандартных или повышенных дозировок кветиапина, но не хлорпротиксена, прием которого у этой категории пациентов целесообразно ограничить минимальными суточными дозами. Высокие дозы клозапина могут вызвать умеренное повышение уровня сахара в крови, что необходимо учитывать у больных сахарным диабетом, а галоперидола и рисперидона – несколько снизить уровень глюкозы в крови, что делает их более оптимальными у больных с метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2 типа. Высокие дозы тиоридазина могут повысить уровень атерогенности липидов крови за счет усиления образования ЛПНП, а клозапина – за счет снижения синтеза

антиатерогенных липопротеинов высокой плотности. У больных с сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями прием высоких доз кветиапина может повысить риски обострения имеющегося воспалительного процесса. У пациентов с проявлениями анемических состояний прием высоких доз хлорпротиксена способен повысить уровень гемоглобина и эритроцитов, что может быть отнесено к их позитивным побочным явлениям. У лиц с избыточной массой тела высокие дозы клозапина будут способствовать его умеренному снижению, вероятно за счет угнетения пищевого поведения.

При оценке роли контролируемого фактора «суммарная длительность курсового применения нейролептика» было установлено, что из исследованных препаратов только один – рисперидон, не проявил влияния длительности курсового приема на базовые показатели метаболических процессов, что делает его предпочтительным при необходимости лечения пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями, связанными с коморбидной патологией.

Выявлена разнонаправленность изменений метаболических показателей при увеличении длительности курсового применения препаратов - как усиление, так и ослабление характеристик липидного обмена, печеночных нарушений, эритроцитарного звена клеток крови, маркеров системного воспаления. Обращает на себя внимание препарат зуклопентиксол, для которого характерно максимально выраженное нарастание метаболических маркеров патологических процессов при повышении длительности курсового приема препарата. Следовательно, его прием необходимо ограничивать суммарной длительностью применения не более 2 лет, превышение которого существенно будет повышать риски поражения печени и обострений хронических атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, хронических воспалительных процессов. При необходимости увеличения длительности его применения может потребоваться проведение мониторинга изменений показателей метаболизма у больных в ходе лечения.

Длительный прием клозапина (более 5 лет) повышает риски развития гиперлипидемий, ожирения, системных воспалительных реакций. Длительный курсовой прием кветиапина (более 5 лет) вмешивается в регуляцию углеводного обмена, повышая уровень глюкозы в крови и массы тела пациентов. С другой стороны, нежелательные метаболические побочные эффекты нейролептиков не ассоциируются с длительностью курсового применения рисперидона, хлорпротиксена, длительность применения которых не лимитируются рисками развития метаболических нарушений липидного, углеводного и пигментного обменов, системных воспалительных процессов.

Среди изученных препаратов особое место занимает нейролептик перфеназин, метаболический профиль которого показывает целесообразность его длительного применения у пациентов с шизофренией при наличии таких сопутствующих признаков, как умеренно повышенный уровень цитолиза гепатоцитов, гипербилирубинемия, гипергликемия.

Таким образом, проведенное исследование показывает принципиальную возможность снижать риски развития ятрогенного метаболического синдрома у больных шизофренией за счет оптимизации выбора нейролептика, его дозы и длительности приема, основываясь на результатах оценки его метаболических показателей на момент госпитализации.

Вклад авторов

- Ким А.Е., Богдашов Д.С. – разработка программы исследования и идеи статьи.
- Ким А.Е., Шустов Е.Б., Богдашов Д.С. – написание текста статьи.
- Шустов Е.Б. – проведение статистической обработки материалов.
- Богдашов Д.С., Ганапольский В.П., Масалова О.О. Стеганцев И.В. – подготовка обзора литературы, редактирование отдельных разделов статьи.
- Башарин В.А. – анализ материалов и редактирование статьи

Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Список литературы (Статьи на языке оригинала)

1. Schizophrenia. *WHO*. Report from 11.09.2026. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
2. Деев И.А., Кобякова О. С., Стародубов В. И. и др. Заболеваемость всего населения России в 2023 году: статистические материалы. Москва: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2024.
3. Клинические рекомендации «Шизофрения». Москва: МЗ; 2024. 102 с.
4. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В. и др. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2008;18(3):75–90.
5. Петрова Н.Т., Семенова Н.В. Метаболический синдром и антипсихотическая терапия шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(11):165-170.
6. Данилов Д.С., Тюльпин Ю.Г. Лечение шизофрении. Москва: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2010.
7. Шустов Е.Б., Ким А.Е. Перспективные макромолекулярные мишени действия лекарственных средств в сфере психофармакологии. *Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук*. 2021;(1):119-131.
8. Штань М.С., Озорнин А.С., Говорнин Н.В. Особенности дислипидемических расстройств у пациентов с шизофренией, получавших глоперидол и рисперидон, в зависимости от состояния носительства некоторых генетических полиморфизмов. *Современная терапия психических расстройств*. 2019;(1):29-37.

9. Беккер Р.А. Быков Ю.В. Эффективность и безопасность антипсихотика III поколения луразидона (Латуда) при шизофрении и биполярных депрессиях (обзор литературы с комментариями). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2019;21(4):20-33.
10. Шмуклер А.В. Новый атипичный антипсихотик луразидон: результаты рандомизированных клинических исследований. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2019;29(3):30-39.
11. Медведев ВЭ. Карипразин – новый антипсихотик для лечения шизофрении. Современная терапия психических расстройств. 2019;(2):22-9.
12. Beavis E., Morris J., McMenzie K. Measuring Physical Health in Patients on Antipsychotic Medications. *BJPsych Open*. 2024;(10 suppl. 1):S129.
13. Хальчицкий С.Е., Становая В.В., Янушко М.Г. и др. Нейровоспалительная теория шизофрении. Роль иммуногенетических факторов. *Медлайн.ру*. 2024; 25 (17): 257–318. URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom22/art42.html> (дата обращения 25.09.2026).
14. Быков Ю.В., Быкова А.Ю., Беккер Р.А. Ожирение и метаболические нарушения в психиатрии: проблемы и решения (Обзор литературы. Часть II. Практическая). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2024;26(6):4-35.
15. Говорин Н.В., Озорнин А.С., Озорнина Н.В. и др. Нарушения липидного обмена у пациентов с шизофренией, получающих современную психофармакотерапию. *Doctor.ru*. 2014;6-1(94):72-76.
16. Будневский А.В., Подвигин С.Н., Ширяев О.Ю. Метаболический синдром у пациентов с параноидной шизофренией. Прикладные и ИТ-исследования в медицине. 2014;17(1):40-44.
17. Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Метаболические побочные эффекты атипичных антипсихотиков: межиндивидуальная вариабельность и генетический риск // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018;28(1):90-100.
18. Arjmand S., Biojone C., Wegener G. Modulation of Leucine Sensors to Mitigate Antipsychotics-Induced Metabolic Syndrome: A New Vista. *ACS Pharmacology and Translational Science*. 2024;7(1):294-297.

19. Барденштейн Л.М., Мкртумян А.М., Алешкина А.М. Состояние углеводного и липидного обмена у больных параноидной шизофренией при терапии атипичными антипсихотическими препаратами. *Сахарный диабет*. 2010;(2):42-44.
20. Snopov S.A., Teryukova N.P., Sakhenberg E.I. et al. Use of HEPG2 cell line for evaluation of toxic and metabolic antipsychotic action. *Cell and tissue biology*. 2017;59(3):405-415.
21. Pereira S., Au E., Agarwal S.M. et al. Antipsychotic-Induced Alterations in Lipid Turnover. *Endocrinology (United States)*. 2023;164(4).
22. Pozzi M., Vantaggiato C., Brivio F. et al. Olanzapine, risperidone and ziprasidone differently affect lysosomal function and autophagy, reflecting their different metabolic risk in patients. *Translational Psychiatry*. 2024;14(1):13.
23. Sabé M., Pallis K., Solmi M. et al. Comparative Effects of 11 Antipsychotics on Weight Gain and Metabolic Function in Patients With Acute Schizophrenia: A Dose-Response Meta-Analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2023;84(2).
24. Мартынихин И.А. Метаболический синдром и факторы риска его развития среди госпитализированных больных параноидной формой шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2009;19(1):24-28.
25. Akinola P.S., Tardif I., Leclerc J. Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome: A Review. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2023;21(6):294-305.
26. Vassilopoulou E., Efthymiou D., Papatriantafyllou E. et al. Long-term metabolic and inflammatory effects of second-generation antipsychotics: A study in mentally disordered offenders. *Public Health and Toxicology*. 2022;(2 suppl. 1).
27. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н. и др. Сравнительное исследование метаболических нарушений у стационарных пациентов с шизофренией и аффективными расстройствами. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2024;34(2):5-12.

28. Chow R.T.S., Whiting D., Favril L. et al. An umbrella review of adverse effects associated with antipsychotic medications: the need for complementary study designs. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2023;(155):105454.

29. Shustov E.B., Okovityi S.V., Bolotova V.Ts. et al. Battery of tests for studying the adaptogenic effects of biologically active substances in preclinical trials. *Pharmacy formulas*. 2021; 3(2):10-25.

References

1. Schizophrenia. *WHO*. Report from 11.09.2026. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>

2. Deev I.A., Kobjakova O. S., Starodubov V. I. et al.. The incidence rate among the entire population of Russia in 2023: statistical data. Moskva: FGBU «CNIIOIZ» Minzdrava Rossii; 2024 (in Russian).

3. Klinicheskie rekomendacii « Schizophrenia ». Moskva: MZ; 2024. 102 s. (in Russian).

4. Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V. et al. Metabolic side effects of the current antipsychotic pharmacotherapy. *Social and Clinical Psychiatry*. 2008;18(3):75-90 (in Russian).

5. Petrova N.T., Semenova N.V. Metabolic syndrome and antipsychotic therapy of schizophrenia. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2024;124(11):165-170 (in Russian).

6. Danilov D.S., Tjul'pin Ju.G. Treatment of schizophrenia. Moskva: Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2010. (in Russian).

7. Shustov E.B., Kim A.E. Prospective macromolecular drug targets in psychopharmacology. *Bulletin of Education and Development of Science*. 2021;(1):119-131 (in Russian).

8. Shtan M.S., Ozornin A.S., Govorin N.V. Features dyslipidemias disorders in patients with schizophrenia treated with haloperidol and risperidone, depending on the carrier state of some genetic polymorphisms. *Contemporary therapy of mental disorders*. 2019;(1):29-37 (in Russian).

9. Bekker R.A., Bykov Yu.V. On the safety and efficacy of a III generation antipsychotic lurasidone (Latuda) in schizophrenia and bipolar depression (a literature review with authors' comments). *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2019;21(4):20-33 (in Russian).
10. Shmukler A.B. New atypical antipsychotic lurasidone: results of randomised clinical trials. *Social and Clinical Psychiatry*. 2019;29(3):30-39 (in Russian).
11. Medvedev V.E. Cariprazine - a new drug for treatment of schizophrenia and bipolar disorder. *Current therapy of mental disorders*. 2022;(3):51-57 (in Russian).
12. Beavis E., Morris J., McMenzie K. Measuring Physical Health in Patients on Antipsychotic Medications. *BJPsych Open*. 2024;(10 suppl. 1):S129.
13. Khalchitsky S.E., Stanovaya V.V., Yanushko M.G. et al. Neuro-inflammatory theory of schizophrenia. Role of immunogenetic factors. *Medline.ru*. 2024; 25 (17): 257–318. URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom22/art42.html> (in Russian).
14. Bykov Yu.V., Bykova A.Yu., Bekker R.A. Obesity and metabolic complications in psychiatry: problems and solutions (A Literature Review. Part II. Practical). *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2024;26(6):4-35 (in Russian).
15. Govorin N.V., Ozornin A.S., Ozornina N.V., et al. Disorders of lipid metabolism in schizophrenic patients who receive modern psychopharmacotherapy. *Doctor.ru*. 2014;6-1(94):72-76 (in Russian).
16. Budnevsky A.V., Podvigin S.N., Shiryayev O.Y. Metabolic syndrome in patients with paranoid schizophrenia. *Applied and it research in medicine*. 2014;17(1):40-44 (in Russian).
17. Kibitov A.O., Mazo G.E. Metabolic side effects of atypical antipsychotics: individual variability and genetic risk. *Social and clinical psychiatry*. 2018;28(1):90-100 (in Russian).
18. Arjmand S., Biojone C., Wegener G. Modulation of Leucine Sensors to Mitigate Antipsychotics-Induced Metabolic Syndrome: A New Vista. *ACS Pharmacology and Translational Science*. 2024;7(1):294-297.

19. Bardenshtein L.M., Mkrtumyan A.M., Aleshkina G.A. Metabolic disturbances in patients with paranoid schizophrenia treated with atypical antipsychotic drug. *Diabetes mellitus*. 2010;(2):42-44 (in Russian).
20. Snopov S.A., Teryukova N.P., Sakhenberg E.I. et al. Use of HEPG2 cell line for evaluation of toxic and metabolic antipsychotic action. *Cell and tissue biology*. 2017;59(3):405-415.
21. Pereira S., Au E., Agarwal S.M. et al. Antipsychotic-Induced Alterations in Lipid Turnover. *Endocrinology (United States)*. 2023;164(4).
22. Pozzi M., Vantaggiato C., Brivio F. et al. Olanzapine, risperidone and ziprasidone differently affect lysosomal function and autophagy, reflecting their different metabolic risk in patients. *Translational Psychiatry*. 2024;14(1):13.
23. Sabé M., Pallis K., Solmi M. et al. Comparative Effects of 11 Antipsychotics on Weight Gain and Metabolic Function in Patients With Acute Schizophrenia: A Dose-Response Meta-Analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2023;84(2).
24. Martynikhin I.A. Metabolic syndrome and risk factors for developing it among hospitalized patients with paranoid schizophrenia. *Social and clinical psychiatry*. 2009;19(1):24-28 (in Russian).
25. Akinola P.S., Tardif I., Leclerc J. Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome: A Review. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2023;21(6):294-305.
26. Vassilopoulou E., Efthymiou D., Papatriantafyllou E. et al. Long-term metabolic and inflammatory effects of second-generation antipsychotics: A study in mentally disordered offenders. *Public Health and Toxicology*. 2022;(2 suppl. 1).
27. Kornetova E.G., Galkin S.A., Kornetov A.N. et al. Comparative study of metabolic disorders in inpatients with schizophrenia and affective disorders. *Social and clinical psychiatry*. 2024;34(2):5-12 (in Russian).
28. Chow R.T.S., Whiting D., Favril L. et al. An umbrella review of adverse effects associated with antipsychotic medications: the need for complementary study designs. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2023;(155):105454.

29. Shustov E.B., Okovityi S.V., Bolotova V.Ts. et al. Battery of tests for studying the adaptogenic effects of biologically active substances in preclinical trials. *Pharmacy formulas*. 2021; 3(2):10-25.