

**ШИЗОФРЕНИЯ КАК ПРЕДМЕТ КОМПЕТЕНЦИИ ПСИХИАТРА,
НАРКОЛОГА, КАРДИОЛОГА, ЭНДОКРИНОЛОГА И ПАТОЛОГОАНАТОМА**

**Юрий Павлович Сиволап¹, Анна Анатольевна Портнова², Максим Вадимович Янушкевич¹,
Владимир Анатольевич Савченков¹, Павел Владимирович Пушин¹**

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, e-mail: yura-sivolap@yandex.ru;

²Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского,
119034, г. Москва, Кропоткинский пер., 23, стр. 1

Реферат

Как показывают многочисленные исследования, люди с шизофренией живут на 10–25 лет меньше, чем население в целом. Существенное сокращение продолжительности жизни обусловлено суицидами, частой коморбидностью с болезнями сердца и сосудов, метаболическими нарушениями, включая ожирение и сахарный диабет 2-го типа, а также побочными эффектами антипсихотиков второго поколения. Условия уменьшения количества преждевременных смертей при шизофрении включают изменение образа жизни пациентов с улучшением питания и увеличением физической активности, повышение приверженности пациентов к антипсихотической терапии с мониторингом побочных эффектов антипсихотиков второго поколения, а также к лечению сопутствующих расстройств употребления психоактивных веществ и коморбидных соматических болезней.

Ключевые слова: шизофрения, заболеваемость, смертность, избыточный вес, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые болезни.

**SCHIZOPHRENIA AS A SUBJECT OF COMPETENCE
OF PSYCHIATRIST, NARCOLOGIST, CARDIOLOGIST,
ENDOCRINOLOGIST AND PATHOLOGIST**

Yury P. Sivolap¹, Anna A. Portnova², Maxim V. Yanushkevich¹,
Vladimir A. Savchenkov¹, Pavel V. Pushin¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8 (2),
e-mail: yura-sivolap@yandex.ru;

²The Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic
Psychiatry, 119034, Moscow, Kropotkinsky lane, 23 (1)

Abstract

Numerous studies show that people with schizophrenia live 10–25 years less than the general population. The significant reduction in life expectancy is due to suicides, frequent comorbidity with heart and vascular diseases, metabolic disorders, including obesity and type 2 diabetes, as well as side effects of second-generation antipsychotics. Conditions for reducing the number of premature deaths in schizophrenia include changing the lifestyle of patients with improved nutrition and increased physical activity, increasing patient adherence to antipsychotic therapy with monitoring of the side effects of second-generation antipsychotics, as well as to the treatment of comorbid substance use disorders and comorbid somatic diseases.

Keywords: schizophrenia, morbidity, mortality, overweight, obesity, diabetes, cardiovascular diseases.

Шизофрения характеризуется значительно меньшей распространённостью¹, чем непсихотические психические расстройства, — тревога и депрессия, — но вместе с тем неизвестность её природы, аутохтонное возникновение и течение, выраженное своеобразие личностного облика пациентов и значительная тяжесть психических нарушений стали причиной того, что эта болезнь постоянно находится в центре внимания специалистов.

Как уже неоднократно было отмечено многими психиатрами, особый драматизм шизофрении заключается в том, что её первые проявления чаще всего появляются в ключевом для развития личности возрасте², обычно совпадающем с окончанием средней школы и продолжением образования, началом профессиональной карьеры, формированием личных отношений и созданием семьи. Возникающие позитивные и негативные симптомы болезни способны оказывать крайне негативное влияние на возможности достижения жизненного успеха и приводить к разрушительным последствиям как для пациентов, так и для членов их семей [1–3].

Медицинская и социальная значимость проблемы шизофрении определяется не только тяжестью развивающихся в её структуре психических нарушений и неблагоприятными социальными последствиями, но и существенным сокращением продолжительности жизни.

По разным оценкам, пациенты с шизофренией живут на 10–25 лет меньше, чем люди без серьёзных психических расстройств [4–6].

К главным причинам преждевременных смертей при шизофрении относят суициды и сопутствующие болезни внутренних органов, причём, по некоторым данным, в последние десятилетия отмечают относи-

¹Усреднённый показатель распространённости шизофрении в развитых странах близок к 1%.

²Женщины и мужчины заболевают шизофренией приблизительно с равной частотой, но средний возраст начала болезни у мужчин составляет 23 года, у женщин — 26 лет.

тельное уменьшение доли первых и относительное увеличение доли вторых [5].

Коморбидные соматические заболевания, часто развивающиеся при шизофрении и способствующие уменьшению продолжительности жизни пациентов, включают ишемическую болезнь сердца, атеросклероз, артериальную гипертензию и нарушения обмена веществ, в том числе сахарный диабет 2-го типа.

Отдельные обменные нарушения при шизофрении могут возникать как самостоятельно, так и параллельно, в том числе в связи с общими предрасполагающими факторами (например, одновременное увеличение массы тела и сахарный диабет), а также одно в зависимости от другого (развитие сахарного диабета вследствие ожирения и вторичных метаболических сдвигов, включая резистентность к инсулину).

Наряду с указанными причинами преждевременные смерти у пациентов связаны с побочными эффектами антипсихотиков и сопутствующим употреблением психоактивных веществ (ПАВ).

Пациенты с шизофренией в значительной степени подвержены влиянию всех глобальных модифицируемых факторов риска преждевременных смертей, отмеченных в специальном докладе Всемирной организации здравоохранения 2009 г. и включающих артериальную гипертензию, курение, повышенный уровень глюкозы в крови, низкую физическую активность и нарушения липидного обмена [7].

Т.М. Laurсен (2019) на основе систематизированных данных, опубликованных в течение календарного года, упомянув повышенную частоту суицидов и несчастных случаев у людей с шизофренией, сообщает, что преобладающая доля преждевременных смертей приходится на медицинские причины, среди которых выделяет следующие пять главных:

- 1) метаболические эффекты антипсихотиков;
- 2) нездоровый образ жизни;
- 3) соматическая коморбидность;
- 4) недостаточное лечение коморбидных соматических расстройств;
- 5) ускоренное старение/генетические факторы [8].

Расстройства употребления ПАВ. Частоту коморбидных расстройств употребления ПАВ (substance use disorders) при шизофрении обычно недооценивают психиатры и врачи других специальностей. Вместе с тем злоупотребление алкоголем и другими ПАВ отмечают у каждого второго пациента с диагнозом шизофрении [9, 10].

Р. Thoma и I. Daum (2013) весьма тонко подмечают, что, несмотря на частую коморбидность расстройств употребления ПАВ при шизофрении, аддиктивные феномены обычно представляют собой критерий исключения из контролируемых исследований, и по этой причине «до сих пор удивительно мало известно о большой группе пациентов, расстройства которых особенно трудно поддаются лечению» [11].

Молодой возраст, мужской пол и низкий уровень образования пациентов с шизофренией ассоциированы с повышением риска зависимости от ПАВ³ [9, 10].

Высокая подверженность пациентов с шизофренией злоупотреблению ПАВ объясняется несколькими причинами.

Считается, что пациентам с шизофренией свойственна тенденция к переоценке ожидаемых приятных эффектов ПАВ и недооценке возможных негативных последствий их употребления⁴. Кроме того, характерное для шизофрении изменение функций никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, ГАМК-рецепторов⁵, глутаматергических и каннабиноидных рецепторов и связанный с этим психический дискомфорт формируют потребность в никотине, алкоголе и, возможно, каннабиноидах [12].

Отмечена связь между коморбидными расстройствами употребления ПАВ и более ранним началом шизофрении [9].

Показано также, что употребление отдельных ПАВ, в частности опиоидов, повышает вероятность неблагоприятной динамики от продромальных расстройств шизофренического спектра к очевидным проявлениям шизофрении или шизоаффективного расстройства [13].

Вопреки давнему представлению о способности алкоголя смягчать проявления шизофрении (во всяком случае, её негативные симптомы), нашедшему отражение в образном выражении «струя этанола смывает шизофренический дефект», данные современных исследований скорее свидетельствуют об ухудшении течения болезни при коморбидном злоупотреблении алкоголем и другими ПАВ⁶.

Злоупотребление ПАВ при шизофрении ассоциировано с учащением рецидивов, увеличением тяжести психоза, чаще возникающей необходимостью в госпитализации, повышением дозы антипсихотиков, большей вероятностью экстрапирамидных расстройств, в том числе поздней дискинезии [14, 15].

С другой стороны, коморбидные аддиктивные расстройства рассматривают в качестве одного из главных препятствий к эффективной терапии шизо-

³Перечисленные факторы, равно как повышенная импульсивность и склонность к поиску ощущений, носят неспецифический характер и ассоциированы с подверженностью аддиктивным расстройствам у любых людей, в том числе у лиц без психических расстройств.

⁴По нашему мнению, отмеченная тенденция лишена специфичности и в той или иной степени свойственна многим людям, склонным к употреблению ПАВ, а не только пациентам с шизофренией.

⁵ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

⁶К числу немногочисленных исключений относятся отдельные наблюдения улучшения состояния пациентов с шизофренией под влиянием опиоидов, но правомерность гипотезы о возможном благотворном влиянии этих веществ на психические расстройства требует подтверждения дополнительными исследованиями.

френии, в том числе в связи с низкой приверженностью лечению [9].

Расстройства употребления ПАВ у пациентов с шизофренией связаны с агрессией, насилием, совершением преступлений и привлечением к суду, отсутствием занятости, семейным и финансовым неблагополучием, бездомностью и вероятностью сопутствующих внутренних и инфекционных болезней, в том числе инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, и туберкулёза [9, 10]. Многие из перечисленных факторов способны как прямо, так и опосредованно повышать риск преждевременной смерти.

Весьма важной в контексте настоящего обсуждения мы считаем связь между злоупотреблением ПАВ и, в качестве самостоятельного фактора, употреблением каннабиса и повышением суицидального риска у пациентов с первым эпизодом шизофрении [16].

По-видимому, коморбидные аддиктивные расстройства увеличивают риск суицида двумя путями:

1) повышение импульсивности и агрессии вследствие прямого действия вещества (например, алкоголя);

2) снижение приверженности пациентов антипсихотической терапии, успешное проведение которой способствует снижению суицидальности при шизофрении.

Избыточный вес и ожирение. Распространённость избыточного веса и ожирения⁷ у людей с тяжёлыми психическими расстройствами оценивают в 2–3 раза выше, чем у населения в целом, и чрезмерная масса тела ассоциирована со значительной заболеваемостью и преждевременной смертностью [17].

В Европе и США распространённость ожирения у пациентов с диагнозом шизофрении превышает 40% [18], тогда как в азиатских странах этот показатель несколько ниже и составляет 39,7% у женщин и 33,5% у мужчин (в среднем 35,8%) [19].

Помимо увеличения массы тела, метаболические сдвиги у пациентов с шизофренией проявляются нарушениями липидного и углеводного обмена.

В основе ожирения и других метаболических нарушений у пациентов с шизофренией лежат малоподвижный образ жизни, неблагоприятные социально-экономические условия, неправильное питание с предпочтением рафинированных высококалорийных продуктов, а также приём антипсихотиков [8, 18].

Перечень антипсихотиков с наиболее выраженной способностью приводить к нежелательным метаболическим эффектам включает оланзапин, клозапин и кветиапин.

Несмотря на очевидную связь между антипсихотической терапией и ожирением, точные механизмы увеличения массы тела и других метаболических нарушений под влиянием антипсихотиков пока неизвестны [20].

Избыточный вес и ожирение у пациентов с шизофренией ассоциированы с повышением риска развития

сахарного диабета, атеросклероза, ишемической болезни сердца и эссенциальной гипертензии, а также смерти от сердечно-сосудистых причин.

Важным, но недостаточно изученным аспектом проблемы шизофрении остаётся взаимоотношение между метаболическими нарушениями и психопатологическими симптомами.

Весьма примечательны, по нашему мнению, результаты исследования CHANGE, включавшего 428 пациентов с расстройствами шизофренического спектра и абдоминальным ожирением.

Выявлена отрицательная корреляция между негативными симптомами шизофрении, с одной стороны, и кардиореспираторными возможностями, качественным питанием и уровнем липопротеидов высокой плотности — с другой.

Отмечена также положительная связь между негативными симптомами, окружностью талии, индексом массы тела и уровнем гликированного гемоглобина.

Уровень функционирования и когнитивных функций пациентов положительно коррелировал с кардиореспираторными возможностями и уровнем липопротеидов высокой плотности, а отрицательно — с окружностью талии и уровнем гликированного гемоглобина [21].

Обнаружена связь между избыточной массой тела и когнитивными нарушениями, и она может быть обусловлена морфологическими изменениями белого вещества мозга, возникающими под влиянием метаболических факторов. В частности, M. Spangaro и соавт. (2018) продемонстрирована корреляция между ожирением и ухудшением формирования структурных связей в кортиколимбических сетях, играющих решающую роль в нейрокогнитивном функционировании, эмоциональной обработке информации и возникновении характерных для шизофрении психических нарушений [18].

Сахарный диабет. Распространённость сахарного диабета 2-го типа у пациентов с шизофренией, по разным данным, в 2–5 раз превышает общепопуляционные показатели [22].

Частое развитие сахарного диабета при шизофрении связывают с внутренними и внешними факторами.

К внутренним факторам, общим для шизофрении и сахарного диабета, относят сходные патогенетические механизмы, включая генетическую предрасположенность, стресс и воспаление [22].

Внешние факторы включают нездоровый образ жизни с переизбытком и низкой физической активностью, приводящими к ожирению, артериальной гипертензии и гиперлипидемии, недостаточный доступ к

⁷Различие между избыточным весом и ожирением заключается в том, что при первом индекс массы тела находится в интервале 25–30 кг/м², а при втором превышает 30 кг/м².

медицинской помощи, неблагоприятный социально-экономический статус, курение, а также антипсихотики второго поколения [23, 24].

Помимо прямого воздействия антипсихотиков на обменные процессы, в экспериментальных исследованиях отмечена способность этих препаратов стимулировать секрецию гипоталамических гормонов, повышающих аппетит, что в свою очередь способствует перееданию, увеличению массы тела и развитию сахарного диабета [25].

Вместе с тем, обсуждают вопрос о том, что повышенный риск сахарного диабета 2-го типа ассоциирован с шизофренией как таковой. Об этом свидетельствует, в частности, нередкое развитие сахарного диабета у молодых пациентов с небольшой продолжительностью болезни, не принимавших антипсихотиков и не испытывавших влияния других перечисленных выше факторов [22].

Сахарный диабет оказывает как прямое отрицательное влияние на продолжительность жизни пациентов с шизофренией, так и не прямое, в том числе в связи с повышенной коронарной заболеваемостью.

Болезни сердца и сосудов. Распространённость сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с шизофренией заметно превосходит общепопуляционные показатели, и развитие, по крайней мере, части случаев сердечных расстройств связано с модифицируемыми факторами, в первую очередь с курением, избыточным весом, сахарным диабетом и высоким уровнем триглицеридов [26].

По данным J. Westman и соавт. (2017), проанализировавших 46 911 случаев госпитализации пациентов с шизофренией в кардиологические клиники за 24 года на основе данных шведского национального медицинского регистра, включающего 10 631 817 человек, шизофрения ассоциируется с повышенной кардиологической заболеваемостью, худшим течением сердечных болезней и более ранними смертельными исходами, чем в общей популяции.

Авторы оценивали выживаемость больных при наличии одного из следующих пяти диагнозов: ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, цереброваскулярная болезнь, сердечная недостаточность и аритмия.

Исследование показало, что болезни сердца становятся главной причиной избыточных смертей при шизофрении, и что количество сердечных смертей у пациентов с шизофренией превышает количество самоубийств.

Средний возраст смерти от сердечно-сосудистых болезней составляет 70,5 года, что на 10 лет меньше, чем в общей популяции (80,7 года).

Пациенты с шизофренией и сердечно-сосудистыми болезнями реже госпитализируются, чем другие пациенты кардиологической клиники, и характеризуются меньшей выживаемостью после стационарного лечения. Вероятность смерти после лечения в карди-

ологической клинике у пациентов с шизофренией сопоставима с таковой у людей в общей популяции, которые старше на несколько десятилетий [6].

В качестве одной из возможных причин повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов с шизофренией часто рассматривают ненадлежащие соматическое лечение и уход, в том числе недостаточную и неоптимальную гиполипидемическую и антигипертензивную терапию [27], однако данное объяснение представляется не вполне достаточным.

Определённая роль в возникновении болезней сердца и сосудов может принадлежать неблагоприятным метаболическим эффектам антипсихотиков (особенно препаратов второго поколения) и, возможно, другим факторам. Кроме того, анализ проблемы сердечно-сосудистых болезней и обменных нарушений у пациентов с шизофренией позволяет предполагать преморбидное или даже врождённое метаболическое неблагополучие, по крайней мере, у части этих пациентов.

По данным датского регистра пациентов с острым коронарным синдромом и предшествующим диагнозом шизофрении, включавшего в период с 1995 по 2003 гг. 726 человек, у пациентов с шизофренией по сравнению с людьми без психических расстройств выше риск значительных неблагоприятных сердечных событий (major adverse cardiac events), смерти от любых причин и инсульта. Кроме того, продемонстрирована связь между шизофренией и повышенной частотой сахарного диабета, анемии, хронических обструктивных болезней лёгких и болезней сердца [28].

Проведённое в Финляндии исследование в так называемой когорте рождения (Helsinki Birth Cohort Study) с участием 12 939 человек на протяжении 30 с лишним взрослых лет показало, что у пациентов с шизофренией выше риск госпитализации в связи с ишемической болезнью сердца [соотношение рисков 1,65, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–2,57], значительно выше смертность в связи с ишемической болезнью сердца (соотношение рисков 2,92, 95% ДИ 1,70–5,00), особенно у женщин ($p=0,001$ для женщин, $p=0,008$ для мужчин).

У женщин с шизофренией отмечено незначительное повышение риска смерти от инсульта ($p=0,06$). Вместе с тем пациенты с шизофренией реже проходили гиполипидемическую терапию (отношение шансов 0,47, 95% ДИ 0,27–0,80) и лечение антигипертензивными средствами (отношение шансов 0,37, 95% ДИ 0,22–0,61).

Пациенты с шизофренией демонстрируют более низкие показатели выживаемости после инфаркта миокарда, чем люди без психических расстройств. Показано, что пациентам с шизофренией реже предлагают кардиологическое обследование и кардиологическое лечение, чем людям без психических расстройств, причём вопрос о том, в какой мере недостаточное

участие пациентов с диагнозом шизофрении в обследовании и лечении обусловлено предвзятостью врачей, а в какой — недостаточной мотивацией самих пациентов, остаётся открытым [29].

Вопросы коррекции и лечения. Представленные данные позволяют предполагать, что снижение риска преждевременных смертей у пациентов с шизофренией может быть достигнуто следующими путями:

1) изменение образа жизни с прекращением курения, улучшением питания и повышением физической активности;

2) лечение коморбидных расстройств употребления ПАВ;

3) облегчение доступа к лечению коморбидных внутренних болезней и повышение приверженности пациентов соматической терапии.

Пациентам предписывают диеты и предоставляют обычные рекомендации с физическими упражнениями. Кроме того, эксперты ставят вопрос о необходимости разработки специальных стандартов физических упражнений для людей, страдающих шизофренией [7].

Несмотря на то, что изменение образа жизни может помочь пациентам с шизофренией и другими тяжёлыми психическими расстройствами уменьшить массу тела, некоторые из них не в состоянии изменить свои привычки либо продолжают набирать вес, несмотря на внесённые изменения [17].

В качестве возможного средства повышения приверженности пациентов программам по изменению питания и увеличению физических нагрузок рассматривают бихевиоральные подходы [25].

Препаратом первой линии в фармакологической коррекции как ожирения, так и сахарного диабета служит метформин, характеризующийся благоприятным соотношением пользы и риска и превосходством над плацебо в снижении веса у пациентов с шизофренией [25, 30].

Отмечено также превосходство топирамата над плацебо в коррекции массы тела у пациентов с шизофренией, причём исследования, проведённые в странах Азии, показали больший эффект, чем аналогичные европейские и американские наблюдения. Примечательно, что наряду со снижением веса топирамат оказывал благоприятное влияние на психопатологические симптомы [31].

В настоящее время изучают эффективность и безопасность лираглутида в коррекции избыточного веса и ожирения у пациентов с шизофренией и другими тяжёлыми психическими расстройствами [17].

В качестве средств коррекции коморбидных аддитивных расстройств и повышения приверженности антипсихотической терапии у пациентов с шизофренией рассматривают когнитивно-поведенческую терапию, психообразование и применение пролонгированных инъекционных антипсихотиков. Кроме того, назначают средства симптоматической терапии аддитивных расстройств в зависимости от типа употребля-

емого вещества, например варениклин при табачной зависимости или препараты, уменьшающие потребность в алкоголе.

Как уже было указано выше, сама по себе антипсихотическая терапия уменьшает риск суицида и таким образом способствует снижению преждевременной летальности у пациентов с шизофренией. С другой стороны, побочные эффекты антипсихотиков второго поколения, как показывают приведённые нами данные, повышают вероятность летальных исходов в связи кардиометаболическими нарушениями, поэтому антипсихотическая терапия требует тщательного контроля физического состояния пациентов, включая мониторинг электрокардиограммы, артериального давления, массы тела, а также биохимических показателей углеводного и липидного обмена.

Важное условие улучшения течения коморбидных внутренних болезней и снижения количества преждевременных смертей — преодоление предубеждений и необоснованных опасений врачей общей клинической практики по отношению к людям с диагнозом шизофрении.

Подчёркивается, что психиатры должны быть адвокатами своих пациентов и облегчать получение ими медицинской помощи со стороны врачей других специальностей [7].

Резюмируя приведённые данные, мы считаем необходимым заключить, что высокая частота сопутствующих внутренних болезней и значительное сокращение продолжительности жизни придают проблеме шизофрении общемедицинский характер, далеко выходящий за пределы психиатрии.

Улучшение психического и физического здоровья пациентов с шизофренией определяет необходимость комплексных лечебных программ и участия врачей разных специальностей в их применении.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Walker E., Mittal V., Tessner K. Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2008; 4: 189–216. DOI: 10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141248.
2. Castle D.J., Buckley P.F. *Schizophrenia*. Second revised edition. Oxford: Oxford University Press. 2012; 132 p.
3. Marcisins M.J., Rosenstock J.B., Gannon J.M. *Schizophrenia and related disorders*. New York: Oxford University Press. 2017; 301 p.
4. Laursen T.M., Nordentoft M., Mortensen P.B. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2014; 10: 425–448. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657.
5. Wernlund A.G., Aagaard J. Excess mortality of schizophrenia. *Ugeskr. Laeger.* 2015; 177 (13): V10140556.
6. Westman J., Eriksson S.V., Gissler M. et al. Increased cardiovascular mortality in people with schizophrenia: a 24-year national register study. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2018; 27 (5): 519–527. DOI: 10.1017/S2045796017000166.
7. Wildgust H.J., Beary M. Are there modifiable risk factors which will reduce the excess mortality in

- schizophrenia? *J. Psychopharmacol.* 2010; 24 (4): 37–50. DOI: 10.1177/1359786810384639.
8. Laursen T.M. Causes of premature mortality in schizophrenia: a review of literature published in 2018. *Curr. Opin. Psychiatry.* 2019; 32 (5): 388–393. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000530.
9. Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr. Res.* 1999; 35: S93–S100. DOI: 10.1016/S0920-9964(98)00161-3.
10. Gouzoulis-Mayfrank E., Walter M. Schizophrenia and addiction. In: Geert Dom, Franz Moggi (Editors). *Co-occurring addictive and psychiatric disorders. A practice-based handbook from a European perspective.* Berlin: Springer. 2015; 75–86.
11. Thoma P., Daum I. Comorbid substance use disorder in schizophrenia: a selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings. *Rev. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2013; 67 (6): 367–383. DOI: 10.1111/pcn.12072.
12. Krystal J.H., D’Souza D.C., Gallinat J. et al. The vulnerability to alcohol and substance abuse in individuals diagnosed with schizophrenia. *Neurotox. Res.* 2006; 10 (3–4): 235–252. DOI: 10.1007/BF03033360.
13. Li K.J., Chen A., DeLisi L.E. Opioid use and schizophrenia. *Curr. Opin. Psychiatry.* 2020; 33 (3): 219–224. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000593.
14. Gouzoulis-Mayfrank E. Dual diagnosis psychosis and substance use disorders: theoretical foundations and treatment. *Z. Kinder Jugendpsychiatr. Psychother.* 2008; 36 (4): 245–253. DOI: 10.1024/1422-4917.36.4.245.
15. Mueser K.T., Gingerich S. Treatment of co-occurring psychotic and substance use disorders. *Soc. Work Public Health.* 2013; 28 (3–4): 424–439. DOI: 10.1080/19371918.2013.774676.
16. Coentre R., Talina M.C., Góis C., Figueira M.L. Depressive symptoms and suicidal behavior after first-episode psychosis: A comprehensive systematic review. *Psychiatry. Res.* 2017; 253: 240–248. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.04.010.
17. Whicher C.A., Price H.C., Phiri P. et al. Liraglutide and the management of overweight and obesity in people with schizophrenia, schizoaffective disorder and first-episode psychosis: protocol for a pilot trial. *Trials.* 2019; 20 (1): 633. DOI: 10.1186/s13063-019-3689-5.
18. Spangaro M., Mazza E., Poletti S. et al. Obesity influences white matter integrity in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2018; 97: 135–142. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.07.017.
19. Wang F., Xiang Y.-T., Ungvari G.S. et al. Prevalence of overweight in schizophrenia patients in Asia: findings of the research on Asian psychotropic prescription patterns (REAP) study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2016; 54 (6): 450–455. DOI: 10.5414/CP202526.
20. Ono S., Sugai T., Suzuki Y. et al. High-density lipoprotein-cholesterol and antipsychotic medication in overweight inpatients with schizophrenia: post-hoc analysis of a Japanese nationwide survey. *BMC. Psychiatry.* 2018; 18 (1): 180. DOI: 10.1186/s12888-018-1764-1.
21. Jakobsen A.S., Speyer H., Nørgaard H.C.B. et al. Associations between clinical and psychosocial factors and metabolic and cardiovascular risk factors in overweight patients with schizophrenia spectrum disorders — Baseline and two-years findings from the CHANGE trial. *Schizophr. Res.* 2018; 199: 96–102. DOI: 10.1016/j.schres.2018.02.047.
22. Mamakou V., Thanopoulou A., Gonidakis F. et al. Schizophrenia and type 2 diabetes mellitus. *Psychiatriki.* 2018; 29 (1): 64–73. DOI: 10.22365/jpsych.2018.291.64.
23. Schwenkreis P., Assion H.-J. Atypical antipsychotics and diabetes mellitus. *World J. Biol. Psychiatry.* 2004; 5 (2): 73–82. DOI: 10.1080/15622970410029915.
24. Hoffman R.P. The complex inter-relationship between diabetes and schizophrenia. *Curr. Diabetes. Rev.* 2017; 13 (3): 528–532. DOI: 10.2174/1573399812666161201205322.
25. Manu P., Dima L., Shulman M. et al. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta. Psychiatr. Scand.* 2015; 132 (2): 97–108. DOI: 10.1111/acps.12445.
26. Goff D.C., Cather C., Evins A.E. et al. Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists. *J. Clin. Psychiatry.* 2005; 66 (2): 183–194; quiz 147, 273–274. DOI: 10.4088/jcp.v66n0205.
27. Lahti M., Tiihonen J., Wildgust H. et al. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. *Psychol. Med.* 2012; 42 (11): 2275–2285. DOI: 10.1017/S0033291712000396.
28. Attar R., Valentin J.B., Freeman P. et al. The effect of schizophrenia on major adverse cardiac events, length of hospital stay, and prevalence of somatic comorbidities following acute coronary syndrome. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes.* 2019; 5 (2): 121–126. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcy055.
29. Attar R., Johansen M.B., Valentin J.B. et al. Treatment following myocardial infarction in patients with schizophrenia. *PLoS One.* 2017; 12 (12): e0189289. DOI: 10.1371/journal.pone.0189289.
30. De Silva V.A., Suraweera C., Ratnatunga S.S. et al. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC. Psychiatry.* 2016; 16 (1): 341. DOI: 10.1186/s12888-016-1049-5.
31. Goh K.K., Chen C.-H., Lu M.-L. Topiramate mitigates weight gain in antipsychotic-treated patients with schizophrenia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int. J. Psychiatry. Clin. Pract.* 2019; 23 (1): 14–32. DOI: 10.1080/13651501.2018.1449864.

Поступила 21.09.2020; принята в печать 23.09.2020.