

КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ, ПРИНИМАЮЩИХ РИСПЕРИДОН

Е.Г. Корнетова, Ф.Ф. Микилев, О.А. Лобачева,
Ю.Н. Бородюк, А.С. Бойко, А.В. Семке

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья»
(НИИ психического здоровья)*

Основным способом лечения шизофрении является длительная антипсихотическая терапия, которая улучшает долгосрочный прогноз заболевания и способствует его переходу в состояние ремиссии [14, 17, 31]. Кроме основного антипсихотического действия, длительная терапия нейролептиками сопровождается различными побочными эффектами и явлениями, в том числе медикаментозной гиперпролактинемией (МГ), затрудняющей терапию [21]. Нередко МГ воспринимается клиницистами как второстепенное явление, несмотря на ее сопряженность с рядом нежелательных симптомов (лактация, нарушения менструального цикла, кожные проявления, состояние ангедонии, сексуальная дисфункция и др.) и риском возникновения отдаленных побочных эффектов, таких как остеопороз и повышение вероятности онкологической патологии [9, 25].

Эффект МГ в большей или меньшей степени свойственен практически каждому антипсихотику [8, 24]. Появление атипичных препаратов позволило отодвинуть проблему двигательных нарушений при антипсихотической терапии на второй план, а на первом плане оказываются эндокринные проблемы, значимое место среди которых принадлежит МГ. Последняя осложняет течение основного заболевания, усиливая выраженность негативных [14], когнитивных [22] и аффективных нарушений [18], приводит к дополнительной социальной стигматизации пациентов, развитию аддиктивного поведения [3], ухудшает качество их жизни и часто является причиной отказа пациентов от проводимой терапии [20].

Вероятность развития МГ зависит от фармакологических свойств антипсихотика, его дозы, схемы и длительности приема, а также индивидуальной чувствительности и генетических особенностей пациента [7, 12]. Одним из препаратов, наиболее часто используемым психиатрами в лечении шизофрении,

является рисперидон [1], при этом в ряде исследований показано, что МГ наблюдается более чем у половины пациентов, принимающих данный нейролептик [4, 26]. Рисперидон может увеличивать уровень пролактина даже в большей мере, чем конвенциональные антипсихотики и нередко даже в низких дозах способен оказывать сильное влияние на содержание в крови этого гормона [2].

Нервная, иммунная и эндокринная системы являются связанными между собой компонентами системы гомеостаза, а особенности нейроиммунноэндокринных взаимодействий в значительной мере определяют тип индивидуальной стратегии адаптации организма. Побочные эффекты и резистентность к психофармакотерапии формируются на фоне дефицита и функциональных нарушений основных популяций иммунокомпетентных клеток, активации гуморальных факторов иммунитета, дисбаланса продукции цитокинов мононуклеарными клетками больных [5]. В литературе накапливаются данные по сравнительному влиянию длительного применения конвенциональных и атипичных антипсихотиков на гомеостатические системы организма [10, 15, 23, 28]. В меньшей степени освещены аспекты влияния отдельных атипичных антипсихотиков на систему иммунитета. Между тем такие исследования являются актуальными, поскольку иммунным механизмам отводится значимая роль в патогенезе шизофрении [6, 27].

Целью исследования являлось изучение клинических особенностей и нейроиммунноэндокринных взаимоотношений при гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией, принимающих рисперидон.

Материал и методы исследования

Было проведено обследование 57 пациентов с шизофренией, находившихся на лечении в отделении эндогенных расстройств клиники НИИ психи-

ческого здоровья, принимавших в качестве антипсихотической терапии рисперидон. Перед поступлением в стационар пациенты получали рисперидон не менее 6 месяцев в качестве базисной противорецидивной терапии. В исследование включались лица от 18 до 65 лет с давностью катмнеза заболевания не менее 1 года, состояние которых на момент обследования соответствовало диагностическим критериям шизофрении по МКБ-10. Из исследования исключались лица с эндокринными и онкологическими заболеваниями, сопровождающимися гиперпролактинемией. При проведении исследования были соблюдены принципы информированного согласия, исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом НИИ психического здоровья.

На всех пациентов заполнялся модифицированный вариант Базисной карты стандартизированного описания больного шизофренией и родственника [16], Шкала позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS) [29], Шкала оценки побочного действия (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale – UKU) [30].

Исследование уровня пролактина в сыворотке крови пациентов проводили обычно сразу после госпитализации. Забор венозной крови у всех обследованных лиц осуществлялся в одно и то же время суток, с 8:00 до 9:00 утра; определение пролактина проводили иммуноферментным методом с использованием набора реагентов PRL Test System (Monobind Inc., США) для количественного определения содержания гормона в сыворотке крови. Результаты представлены в нг/мл. У женской части выборки репродуктивного возраста забор крови производился в первую фазу менструального цикла.

Исследуемые пациенты были распределены на две группы. В группу с МГ вошло 47 человек с повышенным уровнем пролактина (выше 25 нг/мл у жен. и 20 нг/мл – у муж.), в группу без МГ вошло 10 человек с нормальным уровнем пролактина крови.

На оценку иммунного статуса дали согласие 46 пациентов. При обследовании применялся комплекс иммунологических методик [19], включавший общий анализ крови, определение различных фенотипов иммунокомпетентных клеток (кластеров дифференцировки CD) методом проточной цитометрии

(цитофлюориметр FacsCalibur, Becton Dickinson, USA), концентрации сывороточных иммуноглобулинов М, G, А иммуноферментным методом, уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарную активность лейкоцитов в тест-системе с меламино-формальдегидным латексом. Контролем служили разработанные в лаборатории клинической психонейроиммунологии НИИ психического здоровья данные иммунного статуса 200 практически здоровых людей (региональные иммунологические нормы).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета стандартных прикладных программ Statistica for Windows (V. 6.0). Применяли критерии χ^2 Пирсона и U-критерия Манна-Уитни для сравнения независимых выборок. Поскольку большинство изучаемых иммунологических показателей не подчинялось нормальному закону распределения, применяли непараметрические критерии, их описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом. За критический уровень значимости p при проверке гипотез был принят 0,05.

Результаты исследования

Проведено изучение клинических показателей, характеризующих течение заболевания, для выявления значимых отношений между ними и риском развития гиперпролактинемии. Психометрическая оценка выраженности симптомов шизофрении на момент поступления в стационар осуществлялась с помощью PANSS (табл. 1).

Анализ показателей шкалы выявил, что статистически значимые отличия по среднему баллу позитивных симптомов между группой с МГ и группой без МГ отсутствовали (18,6±6,0 баллов и 22,9±8,3 баллов соответственно, $p>0,05$). Сходная картина наблюдалась и при оценке степени выраженности негативных симптомов у пациентов исследованных групп (21,2±6,8 балла и 25,6±5,1 балла соответственно, $p>0,05$). У лиц с МГ средний балл общепсихопатологических симптомов по PANSS на момент поступления в стационар был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы без МГ (38,3±11,5 балла и 47,3±10 балла соответственно, $p=0,01462$); общий балл у них также был статисти-

Таблица 1

Показатели PANSS у исследуемых пациентов на момент поступления в стационар

Показатели PANSS	Больные шизофренией с МГ	Больные шизофренией без МГ
	Средний балл	Средний балл
Позитивные симптомы	18,6±6,0	22,9±8,3
Негативные симптомы	21,2±6,8	25,6±5,1
Общепсихопатологические симптомы	38,3±11,5	47,3±10,4*
Общий балл	78,1±19,6	95,8±18,4**

Примечания: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$.

чески значимо ниже, чем в группе без МГ (78,1±19,6 балла и 95,8±18,4 балла соответственно, $p=0,00807$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с МГ отмечается меньшая, чем в группе без МГ степень выраженности всех показателей PANSS.

Среди комплекса факторов, характеризующих клинику, течение и прогноз шизофрении, значимыми являются частота госпитализаций в психиатрические стационары в связи с обострением заболевания и длительность приема антипсихотической терапии. В обеих группах преобладали лица, госпитализирующиеся в течение последних двух лет в стационар чаще одного раза в год (31,9% и 40,0% соответственно), при этом различия между группами по этим показателям не имели статистической значимости ($p>0,05$).

Продолжительность, дозирование, сочетанный прием антипсихотической терапии являются факторами риска развития МГ, которая может быть сопряжена с целым рядом нежелательных клинических проявлений, что, в свою очередь, отрицательным образом сказывается на адаптационных возможностях и комплаентности пациентов.

При анализе длительности приема рисперидона статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было ($p>0,05$). Большинство пациентов в группе с МГ и в группе без МГ принимали рисперидон в суточной дозе менее 6 мг (59,6% и 70,0% соответственно), при этом статистически значимых различий между исследуемыми выборками выявлено не было ($p>0,05$).

При анализе показателей индекса массы тела статистически значимых различий по его значениям между пациентами исследуемых групп не наблюдалось ($p>0,05$): большая часть пациентов в обеих группах имели нормальную массу тела – в пределах 18,5–24,99 по индексу массы тела (59,6% и 50,0% соответственно, $p>0,05$). При анализе данных UKU были получены следующие результаты. Среди пациентов с МГ отмечалось статистически значимо меньшее число лиц, чем в группе без МГ, у которых прибавка в весе составила 3–4 кг за последний месяц (6,4% и 30,0% соответственно, $p=0,0315$). При сравнении выраженности потери в весе за последний месяц, галактореи, усиления или ослабления сексуального влечения, выраженности нарушений оргазма, интенсивности головных болей, гинекомастии, эректильной дисфункции, нарушений эякуляции у мужчин и частоты встречаемости меноррагии у женщин в исследуемых группах не было отмечено статистически значимых отличий между ними ($p>0,05$). Результаты исследования показали, что среди женщин в группе с МГ отмечалось статистически значимо большее число лиц с гипоменореей (0% против 70,0%, $p=0,0224$) и статистически значимо меньшее число лиц с аменореей (6,7% и 66,7% соответственно, $p=0,0049$), чем в группе без МГ. Также было выявлено, что среди женщин в группе с МГ отмечалось достоверно большее количество лиц, у которых не регистрировалась вагинальная сухость и статистически значимое меньшее количество женщин с умеренной выраженной сухостью влагалища, вызыва-

Таблица 2

Параметры иммунитета в группах больных шизофренией, получавших рисперидон и здоровых лиц

Показатели иммунитета	Медиана (LQ–UQ)		p
	Контроль (n=200)	Больные шизофренией (n=46)	
L, 109/л	5,60 (4,70–6,38)	7,90 (6,25–8,20)	0,001
Lf, абс.	1,87 (1,54–2,12)	1,70 (1,52–2,44)	0,682
Lf, %	33,30 (28,00–39,50)	26,00 (20,00–30,00)	0,001
CD3 ⁺ , %	66,84 (62,00–71,00)	64,00 (58,00–70,00)	0,031
CD4 ⁺ , %	36,50 (36,00–36,50)	39,00 (33,33–43,50)	0,002
CD8 ⁺ , %	25,32 (25,00–26,00)	23,54 (18,96–29,00)	0,047
ИРИ CD4/CD8	1,44 (1,40–1,44)	1,60 (1,39–2,24)	0,001
HLADR ⁺ , %	18,41 (15,50–21,00)	18,00 (9,00–20,16)	0,051
CD16 ⁺ , %	9,30 (7,00–10,50)	10,00 (7,00–14,00)	0,153
CD95 ⁺ , %	11,65 (11,65–12,00)	17,00 (5,00–19,48)	0,015
CD19 %	9,00 (7,00–11,00)	13,00 (10,00–15,50)	0,001
Ig M, г/л	1,24 (1,00–1,50)	1,86 (1,43–2,90)	0,001
Ig G, г/л	15,91 (13,07–19,16)	17,83 (9,57–23,19)	0,425
Ig A, г/л	2,08 (1,47–2,74)	1,57 (1,47–2,62)	0,303
ЦИК, ус.ед.	87,00 (60,00–110,00)	47,00 (34,00–146,00)	0,007
ФИ, %	71,44 (61,44–72,00)	52,00 (34,00–146,00)	0,001

Примечания: p – достоверность по отношению к контролю по U-критерию Манна-Уитни; LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль.

ющей беспокойство при сексуальной стимуляции, чем в группе без МГ (6,7% и 66,7% соответственно, $p=0,0049$). Таким образом, МГ не всегда ассоциирована с полным спектром специфических клинических проявлений.

При иммунологическом обследовании установлено, что клиническая симптоматика шизофрении на фоне противорецидивного лечения рисперидоном сопровождается иммунным дисбалансом с достоверным отклонением ряда параметров иммунной системы от значений региональной иммунологической нормы (табл. 2). Выявлен количественный дефицит в периферической крови общего количества лимфоцитов, популяций зрелых Т-лимфоцитов CD3⁺-фенотипа, нарушение соотношения субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов с повышением количества хелперов/индукторов CD4⁺-фенотипа и снижением цитотоксических CD8⁺-лимфоцитов, что привело к значимому повышению иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (ИРИ). Т-клеточный иммунодефицит отмечен на фоне повышения количества клеток с Fas-рецепторами готовности к апоптозу CD95 и снижения фагоцитарной активности полиморфноядерных нейтрофилов пациентов. Выявлена активация факторов гуморального иммунитета с достоверным повышением по отношению к контролю количества В-лимфоцитов CD19⁺-фенотипа, концентрации сывороточного иммуноглобулина класса М и тенденцией к повышению сывороточного иммуноглобулина G (табл. 2).

В результате проведенного обследования выявлено, что пациенты с МГ по сравнению с пациентами

без МГ характеризуются более низкими значениями относительного количества зрелых Т-лимфоцитов CD3⁺ ($p=0,028$), В-лимфоцитов CD19⁺ ($p=0,014$) и хелперов-индукторов CD4⁺, которое не достигало уровня достоверности (табл. 3). В этой группе отмечено также более высокое количество лимфоцитов с рецепторами поздней активации HLADR⁺-фенотипа и клеток с Fas-рецепторами готовности к апоптозу CD95, не достигающими, однако, уровня достоверности ($p=0,068$).

В группе пациентов с МГ проведен сравнительный анализ параметров иммунитета у лиц мужского и женского пола (табл. 4). Результаты исследования выявили у больных мужского пола по сравнению с лицами женского пола более высокие значения общего количества лейкоцитов ($p=0,036$), хелперов/индукторов CD4⁺-фенотипа ($p=0,040$), лимфоцитов с рецепторами поздней активации HLADR⁺-фенотипа ($p=0,040$), а также более низкие концентрации сывороточного иммуноглобулина класса М ($p=0,018$).

Таким образом, в результате исследования выявлены особенности действия атипичного нейролептика рисперидона в ходе противорецидивной терапии на основные параметры иммунитета больных шизофренией в зависимости от наличия или отсутствия МГ, а также гендерные отличия функционирования системы иммунитета у лиц с МГ.

Обсуждение и выводы

Изучение клинических факторов, ассоциированных с риском развития МГ у пациентов, страдающих

Таблица 3

Показатели иммунитета в группах больных шизофренией с МГ и без МГ

Показатели иммунитета	Медиана (LQ–UQ)		p
	Больные шизофренией с МГ (n=36)	Больные шизофренией без МГ (n=10)	
L, 10 ⁹ /л	7,75 (6,40–8,20)	8,15 (4,80–8,60)	0,925
Lf, абс.	1,63 (1,52–2,43)	2,46 (1,84–3,10)	0,049
Lf, %	26,00 (20,00–30,00)	25,00 (25,00–36,00)	0,017
CD3 ⁺ , %	62,00 (57,00–68,00)	70,50 (60,00–72,00)	0,028
CD4 ⁺ , %	38,00 (33,00–42,00)	42,00 (39,00–45,00)	0,083
CD8 ⁺ , %	23,77 (17,00–28,00)	27,00 (22,00–30,00)	0,146
ИРИ CD4/CD8	1,60 (1,37–2,30)	1,45 (1,40–1,77)	0,542
HLADR ⁺ , %	19,08 (13,50–24,08)	10,00 (3,00–18,00)	0,049
CD16 ⁺ , %	9,00 (7,00–14,00)	10,00 (7,00–18,00)	0,666
CD95 ⁺ , %	8,00 (6,00–15,48)	4,00 (2,50–7,00)	0,068
CD19 %	11,60 (10,00–14,00)	15,00 (12,00–16,00)	0,014
Ig M, г/л	1,73 (1,43–3,31)	2,28 (1,70–2,90)	0,546
Ig G, г/л	14,80 (8,88–23,19)	23,13 (13,05–26,40)	0,121
Ig A, г/л	1,57 (1,47–2,62)	1,65 (1,33–2,73)	0,863
ЦИК, ус.ед.	50,00 (40,00–76,00)	53,50 (42,0–80,0)	0,635
ФИ, %	50,00 (40,00–76,00)	59,00 (46,00–66,00)	0,606

Примечания: p – достоверность между группами с МГ и без МГ; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; МГ – медикаментозная гиперпролактинемия.

Показатели иммунитета у лиц мужского и женского пола в группе больных шизофренией с медикаментозной гиперпролактинемией

Показатели иммунитета	Медиана (LQ–UQ)		P
	Больные шизофренией с МГ		
	Мужчины (n=12)	Женщины (n=24)	
L, 10 ⁹ /л	8,05 (7,55–8,45)	7,00 (6,10–8,10)	0,036
Lf, абс.	1,93 (1,39–2,69)	1,63 (1,56–1,74)	0,446
Lf, %	23,50 (18,50–32,00)	26,00 (20,00–30,00)	0,446
CD3 ⁺ , %	63,00 (57,50–72,00)	62,00 (54,00–64,00)	0,312
CD4 ⁺ , %	48,00 (32,09–53,00)	38,00 (33,00–40,00)	0,040
CD8 ⁺ , %	24,55 (23,00–30,00)	20,92 (12,00–28,00)	0,154
ИРИ CD4/CD8	1,60 (1,31–2,30)	1,61 (1,37–3,47)	0,541
HLADR ⁺ , %	23,00 (18,00–28,00)	14,58 (9,00–20,16)	0,040
CD16 ⁺ , %	8,50 (6,50–19,00)	9,00 (8,00–14,00)	0,501
CD95 ⁺ , %	8,00 (6,00–20,00)	9,50 (5,00–15,48)	0,355
CD19 %	11,50 (8,00–13,50)	12,10 (10,00–17,00)	0,128
Ig M, г/л	1,34 (1,17–2,45)	1,86 (1,50–3,31)	0,018
Ig G, г/л	11,03 (9,64–17,34)	17,83 (8,88–37,44)	0,178
Ig A, г/л	1,75 (1,49–3,22)	1,57 (1,32–2,62)	0,613
ЦИК, ус.ед.	58,50 (33,00–110,00)	38,00 (30,0–147,2)	0,736
ФИ, %	56,00 (36,00–88,00)	44,00 (40,00–76,00)	0,541

Примечания: p – достоверность между группами; LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль.

шизофренией, длительно принимающих антипсихотическую терапию, крайне актуально, так как позволяет прогнозировать ее возникновение, а также разработать мероприятия по профилактике и коррекции ее проявлений. Необходимо продолжение исследований в данной области, полученные результаты которых следует учитывать при совершенствовании оказываемой терапевтической помощи пациентам, а также использовать при разработке образовательных программ по психиатрии.

Анализ результатов, полученных в исследовании, показал действие атипичного антипсихотика рисперидона в отношении развития нейроэндокринных дисфункций, который включает влияние препарата у ряда больных на прибавку массы тела, развитие гипоменореи у обследованных женщин. У женщин с МГ отмечалось достоверно большее число лиц с гипоменореей, меньшее число лиц с аменореей и реже регистрировалась вагинальная сухость, чем у женщин без МГ. В группе с МГ средний балл общепсихопатологической симптоматики, зарегистрированный по PANSS, оказался менее выраженным, чем у пациентов без МГ, что отразилось в показателях общего балла по данной шкале.

Известно, что важнейшим патогенетическим механизмом при шизофрении является не только дофаминергическая активация, но и изменение нейромедиаторной активности мозга и нейроиммунного взаимодействия, которое может быть обусловлено ослаблением регулирующего влияния ЦНС на иммунитет [11]. Кроме того, пролактин

секретируют клетки гипофиза, однако рецепторы к пролактину присутствуют в клетках большинства тканей организма, в том числе клетках иммунной системы. Секрция пролактина гипофизом находится под сильным регулирующим влиянием гипоталамуса и биогенных аминов (серотонина, дофамина), в связи с чем пролактин участвует практически во всех регуляторных процессах при воздействии различных факторов [13]. В механизмах поддержания гомеостаза организма изменения иммунной и гормональной систем представляют собой своеобразный каскад тесно взаимосвязанных реакций. Более выраженные иммунологические отклонения, выявленные в группе пациентов с МГ, могут быть связаны с особенностями нейроиммуноэндокринной регуляции в приспособительных механизмах больных шизофренией в процессе клинической динамики и терапии.

В результате проведенного исследования получены новые данные об особенностях действия атипичного нейролептика рисперидона в процессе терапии на основные параметры иммунитета больных шизофренией в зависимости от наличия или отсутствия медикаментозной гиперпролактинемии, а также гендерные отличия функционирования системы иммунитета у лиц с МГ. Полученные данные подтверждают необходимость регулярного мониторинга уровня пролактина в процессе длительной терапии больных шизофренией и могут быть использованы в практическом здравоохранении для выбора оптимального антипсихотика для

конкретного пациента и позволят обосновать подходы к иммунокоррекции побочных эффектов применяющихся препаратов с целью оптимизации нейрориммунного взаимодействия и повышения адаптационных возможностей пациентов.

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств».

ЛИТЕРАТУРА

1. Алтынбеков К.С. Открытое сравнительное нерандомизированное проспективное исследование препаратов рилептид и респиперт при лечении психотических расстройств шизофренического спектра // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2014. № 2. С. 70–73.
2. Бородин В. И. Сперидан (рисперидон) при терапии шизофренических психозов // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. Т. 8, № 4. С. 37–41.
3. Бохан Н.А. Клиническая гетерогенность алкоголизма и коморбидность: парадигма мультиаксиальной сопряженности проблем // Наркология. 2002. Т. 1, № 2. С. 31–37.
4. Бурчинский С.Г. Проблема безопасности в стратегии фармакотерапии атипичными нейролептиками // *Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия*. 2010. № 5. URL: <http://neuronews.com.ua/page/problema-bezopasnosti-v-strategii-farmakoterapii-atipichnymi-nejroleptikami>.
5. Ветлугина Т.П., Лобачева О.А., Найденова Н.Н., Семке А.В. Клинико-динамические аспекты психонейроиммунологии (на модели шизофрении) // Патофизиология психических расстройств. Томск: Изд-во ГУ НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН, 2006. С. 143–154.
6. Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Лобачева О.А., Никитина В.Б. Технология иммунокоррекции при психических расстройствах. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2010. 172 с.
7. Вялова Н.М., Иванов М.В., Иванова С.А., Бойко А.С., Бохан Н.А., Чомский А.И., Сосин Д.Н., Насырова Р.Ф. Ассоциации полиморфизмов генов CYP2D6 и HTR2C с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии*. 2014. № 3. С. 8–13.
8. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007.
9. Горобец Л.Н., Узбеков М.Г. Динамика уровней пролактина, эстрадиола и тестостерона у женщин с шизоаффективным расстройством при терапии атипичными антипсихотиками // *Российский медико-биологический вестн. им. акад. И. П.Павлова*. 2008. № 3. С. 71–78.
10. Горобец Л.Н., Матросова М.И., Шмуклер А.Б. Динамика клинико-эндокринных, гормональных, биохимических, антропометрических и физических показателей у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в процессе терапии сертинидолом // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010. Т. 25, № 3. С. 59–67.
11. Девойно Л.В., Идова Г.В., Альперина Е.Л. Психонейроиммуномодуляция: поведение и иммунитет. Роль «нейромедиаторной установки мозга». Новосибирск: Изд-во «Наука», 2009. 167 с.
12. Иванова С. А., Федоренко О. Ю., Смирнова Л. П., Семке А. В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией. // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013. № 1. С. 12–16.
13. Лычкова А.Э., Пузилов А.М. Пролактин и серотонин // *Вестник РАМН*. 2014. № 1–2. С. 38–45.
14. Мосолов С. Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // *Русский медицинский журнал*. 2004. Т. 12, № 10. С. 646–652.
15. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладыженский М.Я., Потапов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2008. Т. 18, № 3. С. 75–90.
16. Рицнер М.С., Логвинович Г.В., Корнетов Н.А., Красик Е.Д., Залевский Г.В. Базисная карта стандартизированного описания пробанда и родственника. Томск, 1985.
17. Семке А.В., Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Рахмазова Л.Д., Корнетова Е.Г., Федоренко О.Ю., Лобачева О.А. Биологические и клиничко-социальные механизмы развития эндогенных психических заболеваний // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2011. № 4. С. 19–23.
18. Семке В.Я., Краснов В.Н., Корнетов А.Н. Депрессивные расстройства вне психиатрической сети: медико-психологический аспект // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2009. № 4. С. 70–75.
19. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // *Иммунология*. 2001. № 4. С. 4–6.
20. Цыганков Б.Д., Солоненко А.В., Косенко В.Г. Влияние стигматизации родственников пациентов с первым психотическим эпизодом на комплаентность больных и посещаемость ими психоневрологического диспансера в межгоспитальном периоде // *Психическое здоровье*. 2009. Т. 7, № 5. С. 20–24.
21. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010. Т. 110, № 9. С. 64–70.
22. Цымбал А.В., Корнетов А.Н. Исследование нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией при лечении классическими и атипичными нейролептиками // *Современные подходы в биомедицинской, клинической и психологической антропологии*. Материалы Всероссийской конференции с международным участием. Томск, 22–24 апреля 2008 г. в 2-х частях. Часть I. Вопросы биомедицинской, клинической и психологической антропологии / Под ред. Н.А.Корнетова. Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2008. С. 339–342.
23. Шигорева Ю. Г., Смирнова Л. П., Иванова С. А., Фаттахов Н. С., Гончикова И. А., Попова Т. А., Бурдовицина Т. Г., Семке А. В. Динамика биохимических показателей белкового и углеводного обмена в сыворотке крови больных шизофренией в процессе фармакотерапии атипичными антипсихотиками // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013. № 3. С. 65–68.
24. Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г., Дзеранова Л.К., Колесникова Г.С. Гончаров Н.П., Рытик Э.Г., Кудряшкина Г.Н., Тулинцева Е.Н., Кессельман Л.Г., Баранов П.А., Дедов И.И. Эпидемиологические характеристики гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2014. № 4. С. 12–23.
25. Dickson R.A., Seeman M.V., Corenblum B. Hormonal side effects in women: typical versus atypical antipsychotic treatment // *J. Clin. Psychiatry*. 2000. Vol. 61, Suppl. 3. P. 10–15.
26. Frighi V., Stephenson M.T., Morovat A., Jolley I.E., Trivella M., Dudley C.A., Anand E., White S.J., Hammond C.V., Hockney R.A., Barrow B., Shakir R., Goodwin G.M. Safety of antipsychotics in people with intellectual disability // *Br. J. Psychiatr.* 2011. Vol. 199, N 4. P. 289–295.
27. Girgis R. R., Kumar S. S., Brown A. S. The cytokine model of schizophrenia: emerging therapeutic strategies // *Biol. Psychiatry*. 2014. Vol. 75, N 4. P. 292–299.
28. Ivanova S. A., Smirnova L. P., Shchigoreva Yu. G., Boiko A. S., Semke A. V., Uzbekov M. G., Bokhan N. A. The activities of glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase in the erythrocytes of schizophrenia patients subjected to pharmacotherapy with traditional antipsychotic drugs // *Neurochemical J.* 2014. Vol. 8, N 1. P. 66–70.
29. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1987. Vol. 13, N 2. P. 261–276.
30. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 1987. Vol. 334. P. 1–100.
31. Tandon R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview // *J. Clin. Psychiatry*. 2011. Vol. 72, Suppl. 1. P. 4–8.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ, ПРИНИМАЮЩИХ РИСПЕРИДОН

Е.Г. Корнетова, Ф.Ф. Микилев, О.А. Лобачева, Ю.Н. Бородюк, А.С. Бойко, А.В. Семке

Проведено исследование клинических факторов и параметров иммунного гомеостаза, находящихся в статистически значимой связи с риском развития медикаментозной гиперпролактинемии у пациентов, страдающих шизофренией и принимающих рisperидон. Установлены особенности клиники и нейроиммунноэндокринных взаимоотношений во время лечения. Выявлены особенности действия атипичного антипсихотика рisperидона в процессе противо-

рецидивной терапии на основные параметры иммунитета больных шизофренией в зависимости от наличия или отсутствия медикаментозной гиперпролактинемии, а также гендерные отличия функционирования системы иммунитета у лиц с медикаментозной гиперпролактинемией.

Ключевые слова: шизофрения, психофармакотерапия, рisperидон, гиперпролактинемия, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF HYPERPROLACTINAEMIA IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS TREATED WITH RISPERIDONE

E.G. Kornetova, F.F. Mikilev, O.A. Lobacheva, Yu.N. Borodyuk, A.S. Boiko, A.V. Semke

The authors have investigated the clinical factors and parameters of immune homeostasis that show significant association with the risk of medication-related hyperprolactinaemia in schizophrenic patients treated with risperidone. The authors report about specific clinical characteristics and neuro-immune-endocrinological relations in the course of treatment. The authors describe the effects of atypical antipsychotic risperidone in

the course of maintenance treatment on basic immunological parameters irrespective of presence or absence of hyperprolactinaemia caused by medication as well as gender differences in immune characteristics of patients with hyperprolactinaemia.

Key words: schizophrenia, psychopharmacotherapy, risperidone, hyperprolactinaemia, cell immunity, humoral immunity.

Корнетова Елена Георгиевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья, Томск; e-mail: kornetova@sibmail.com

Микилев Филипп Филиппович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья, Томск; e-mail: mikilev@mail.ru

Лобачева Ольга Анатольевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья, Томск; e-mail: oalobacheva@sibmail.com

Бородюк Юлия Николаевна – младший научный сотрудник отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья, Томск; e-mail: y_borodyuk@mail.ru

Бойко Анастасия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья, Томск; e-mail: anastasya-iv@yandex.ru

Семке Аркадий Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора НИИ психического здоровья, Томск, заведующий отделением эндогенных расстройств, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ГБОУ ВПО «СибГМУ» Минздрава России; e-mail: asemke@mail.ru