

## ШИЗОФРЕНИЯ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: В ПОИСКАХ РЕШЕНИЯ «ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ГОЛОВОЛОМКИ»

Г.В. Рукавишников, Г.Э. Мазо

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава РФ*

За последние годы существенно возрос интерес к вопросам коморбидности психических и соматических заболеваний и определяющим их факторам риска [6]. Появляется всё большее количество данных о том, что взаимосвязь психической и соматической патологии может быть рассмотрена не только с психосоциальной, но и биологической позиции – рядом общих патофизиологических «звеньев». Это дает основание полагать, что тот или иной вариант патологии может рассматриваться как потенциальный фактор риска развития в последующем коморбидного заболевания. Так, выполнено значительное число исследований роли депрессии в формировании хронических соматических заболеваний [3, 5]. Проблема соматической коморбидности у пациентов с шизофренией также представляет значительный интерес как для клинической практики, так и для фундаментальной медицины.

В настоящее время имеются сведения о том, что более 70% пациентов с шизофренией имеют хотя бы одно сопутствующее соматическое заболевание, а более 90% – хотя бы один метаболический фактор риска развития соматических нарушений [22]. Однако, в сравнении с данными о значительном повышении риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний у пациентов с шизофренией, результаты исследований заболеваемости онкологической патологией в этой когорте значительно более гетерогенны [22]. Первое сообщение о низкой заболеваемости их онкологическими заболеваниями было опубликовано в 1909 году в Англии [9]. В современных исследованиях сообщается о повышении/отсутствии изменений показателей и даже снижении риска развития рака у пациентов с шизофренией в сравнении с общей популяцией. Подобная вариабельность даже получила в литературе название «эпидемиологической головоломки» [18].

Данная проблема представляет особый интерес в связи с разнообразием факторов риска, как поведенческих и социальных (изменения образа жизни,

дефекты медицинского обследования), так и клинических (сопутствующие соматические нарушения, употребление ПАВ, побочные эффекты терапии), которые могут сказываться на развитии онкологической патологии в данной группе пациентов.

**Цель** данной статьи: рассмотреть основные возможные механизмы взаимосвязи шизофрении и онкологических заболеваний с учетом основных групп факторов риска.

**Эпидемиологические показатели взаимосвязи шизофрении и онкологических заболеваний.** Отдельные исследования взаимосвязи шизофрении и онкологических заболеваний демонстрируют крайне гетерогенные результаты, которые не поддаются объяснению поправками на различия по полу, географической и этнической принадлежности, размеры выборок и другие вариабельные факторы.

Мета-анализ 8 исследований заболеваемости раком у пациентов с шизофренией (более 100 000 пациентов) и 3 исследований у их кровных родственников первой линии (более 143 000 участников) показал достаточно интересные и неоднозначные результаты [8]. Ключевой находкой анализа было отсутствие значимого повышения общего риска развития онкологических заболеваний у пациентов с шизофренией.

В шведском популяционном исследовании риск развития рака оценивался у 59233 пациентов с шизофренией в период с 1965 по 2008 год [19]. Исследование показало, что в сравнении с общей популяцией заболеваемость раком была ниже как для пациентов, так и для их кровных родственников первой линии. Это дало основание для поиска протективных генетических факторов.

В недавно опубликованный мета-анализ было включено 16 когортных исследований, в которых было в общей сложности 480 356 пациентов с шизофренией и 41 999 случаев рака. Результаты показали, что у пациентов с шизофренией наблюдалось незначительное снижение риска развития рака (RR=0,90;

95% ДИ 0,81–0,99). При стратификации по локализации опухолевого процесса и полу значительно снижались показатели риска возникновения колоректального рака (RR=0,82, 95% ДИ 0,69–0,98) и рака простаты (RR=0,55, 95% ДИ 0,42–0,71). Частота заболеваемости колоректальным раком значительно снизилась у пациентов мужского пола (RR=0,89, 95% ДИ 0,81–0,98), а частота заболеваемости раком легкого значительно увеличилась у пациентов женского пола (RR=1,12, 95% ДИ 1,01–1,25) [21].

Анализ 13 эпидемиологических популяционных исследований взаимосвязи рака груди и шизофрении (более 60 000 участниц) не выявил выраженного повышения риска развития онкологического заболевания [7]. В то же время отдельные исследования сообщают о повышении показателей риска на 20% [10] и даже 52% [15]. С. J. Bushe и соавт. полагают, что подобный разброс показателей связан с методологией проведения исследований и предлагают 3 качественных маркера, которые необходимо учитывать для получения наиболее достоверных результатов [7]:

1) более 100 000 пациенто-лет наблюдения для получения положительного или отрицательного результата;

2) более 100 случаев развития рака в выборке;

3) достаточное количество пациентов в возрасте 50 лет и более на момент завершения исследования.

Авторы отмечают, что в исследованиях с соблюдением всех или даже отдельных вышеуказанных критериев у пациентов с шизофренией отмечался повышенный риск развития рака. Также, по их мнению, показатели онкологических заболеваний у пациентов с хроническими психотическими расстройствами могут быть занижены, так как такие больные зачастую пропускают скрининговые диагностические обследования (маммографию и пр.). Правомерность этого предположения подтверждает работа С. Zhuo и соавт. по изучению смертности от рака среди пациентов с шизофренией [31]. Авторы обнаружили, что, несмотря на снижение показателей заболеваемости онкологической патологией в данной когорте, смертность от них была в несколько раз выше в сравнении с общей популяцией. Исследователи связывают это в первую очередь с низкими показателями диагностики и скрининга и поздним выявлением онкологических заболеваний у таких пациентов.

**Социальные факторы риска онкологических заболеваний у пациентов с шизофренией.** Как можно видеть по результатам приведенных выше эпидемиологических исследований, многие авторы отмечают у пациентов с процессуальным заболеванием парадоксальную тенденцию к снижению риска развития рака. В то же время оценка поведенческих и социальных факторов в формировании онкологических заболеваний у пациентов с шизофренией в первую очередь заставляет думать о повышенной, а не пониженной частоте данной коморбидности

[27]. Так, у пациентов с шизофренией гораздо чаще имеются нарушения диеты, снижена физическая активность, чаще встречаются случаи курения и злоупотребления алкоголем [10].

В вышеупомянутом мета-анализе для двух наиболее тесно взаимосвязанных с курением видов рака (рак легкого и мочевого пузыря) были получены противоречивые данные [8]. Так, риск рака мочевого пузыря у пациентов с шизофренией был снижен, хотя и незначительно, а риск рака легкого значимо, хоть и не сильно повышался. При этом при поправке различий с учетом факта курения было отмечено умеренное снижение в частоте не только рака мочевого пузыря, легкого, но и в меньшей степени связанных с курением рака простаты и меланомы.

Исследования показали, что по аналогии с общей популяцией курение является одним из основных факторов риска развития рака легкого у пациентов с шизофренией [21]. При этом авторы мета-анализ с поправкой на курение сообщают, что число случаев рака легкого у пациентов с шизофренией после поправки было ниже, чем в популяции [8]. В то же время курение не является единственным фактором риска для рака легкого, поэтому необходимы дальнейшие исследования возможных путей (включая гормональные) формирования данного заболевания.

Аналогичные замечания сделаны относительно работ по коморбидности шизофрении и опухолей печени [29]. Так, предполагается, что эпидемиологические данные по указанной проблеме нельзя интерпретировать однозначно, так как не учтены поправки на высокую частоту злоупотребления алкоголем и хронических вирусных гепатитов в выборках пациентов с шизофренией.

Таким образом, данные результаты исследований частоты онкологических заболеваний при шизофрении с поправкой на ряд социальных факторов дают основания предполагать наличие более сложных исходных биологических механизмов данной коморбидности.

**Клинические факторы риска онкологических заболеваний у пациентов с шизофренией.** Результаты шведского популяционного исследования указывают на то, что более низкие показатели заболеваемости разными видами рака у пациентов с шизофренией, их родителей и здоровых сиблингов вряд ли могут быть случайностью [19]. При исследовании генетических «сетей» в контексте взаимосвязи шизофрении и гепатоклеточной карциномы было отмечено, что ряд генов-кандидатов повышенного риска развития шизофрении (SIRPB1, SYK и LCK) и иммунных нарушений в этиологии шизофрении (IL-2 и TREM-1/DAP12) могут в то же время играть роль генов тумор-супрессоров [17]. Имеются также данные о том, что некоторые гены-супрессоры опухолей, включая p53 и APC, связаны с предрасположенностью к развитию шизофрении [19].

Нарушения физиологических механизмов контроля опухолевого роста, таких, как регуляция апоптоза, иммунный ответ, могут также непосредственно влиять на регуляцию и функционирование нейронов ЦНС, ведя к нейродегенеративным процессам, свойственным для шизофрении [8].

Противоположные гипотезы о повышении частоты онкологической патологии при шизофрении также обосновываются с позиции биологических взаимосвязей. Так, имеется предположение, что повышение системного уровня дофамина при шизофрении повышает количество меланоцитов в базальном слое эпидермиса, что увеличивает риск случайных мутаций, а также может нарушать цепь реакций меланогенеза с формированием токсичных патологических продуктов обмена [26].

**Роль лекарственных факторов.** Особый интерес представляют исследования роли психофармакотерапии во взаимовлиянии шизофрении и онкологических заболеваний. С одной стороны, существуют предположения о том, что гормональные изменения на фоне приема антипсихотической терапии (в частности, гиперпролактинемия) могут способствовать повышению риска развития опухолей [12]. Так экспериментальные исследования на грызунах показали, что арипипразол, галоперидол, оланзапин, пимозид, кветиапин, рисперидон и zipразидон были сопряжены с повышением риска опухолей гипофиза/молочных желез у самок, но не у самцов [12]. Исследователи связывают это с ускоренной транзиторной экспрессией онкогенов *c-myc* и *c-fos* в передней доле гипофиза крыс. При этом обращает на себя внимание, что эти антипсихотики обладают различной пролактогенной активностью, причем, арипипразол имеет уникальный механизм действия, способствующий снижению уровня пролактина [2, 4]. Это дает основание полагать, что онкологический процесс может не зависеть от уровня пролактина, а иметь принципиально другой механизм.

Также имеются данные о том, что оланзапин повышал риск развития опухолей печени у самок лабораторных мышей, в то время как у самцов чаще отмечались аденомы щитовидной железы на фоне приема кветиапина и опухоли поджелудочной железы при приеме рисперидона [12].

В популяционном исследовании частоты случаев рака у шведских пациентов были получены интересные данные о том, что у пациентов мужского пола с диагнозом шизофрения заболеваемость раком ниже популяционной, а у женщин, напротив, выше [19]. Авторы полагают, что повышение частоты ряда опухолей (рака груди, эндометрия, шейки матки) может быть обусловлено гормональными нарушениями, связанными с приемом антипсихотиков. В то же время повышение у женщин в этом исследовании риска рака легкого, кишечника и печени не укладывается в данную концепцию.

Рак молочной железы – гормонально-зависимое заболевание, в развитии которого существенную роль играют эстрогены, прогестерон и, как предполагается, пролактин [20]. В связи со значимой ролью пролактина в росте и дифференциации клеток молочной железы высказываются опасения о риске развития опухолей молочных желез при приеме антипсихотической терапии. Исследование данного вопроса по результатам тайванских страховых баз данных (1998–2008) показало, что значимое повышение риска развития рака груди в сравнении с выборкой без шизофрении и антипсихотической терапии отмечалось только у пациенток с шизофренией, получавших терапию комбинацией антипсихотика первого и второго поколения [28]. Авторами также было проведено сравнение для отдельных антипсихотиков в связи с различиями их влияния на показатели пролактина. В результате были получены данные о том, что наиболее значимо риск рака молочных желез был повышен у пациенток на фоне приема антипсихотиков с высокой пролактогенной активностью (рисперидона, палиперидона и амисульпирида) в сравнении с выборкой без процессуального заболевания и терапии. В то же время в сравнении с другими антипсихотиками и второго, и первого поколения данные препараты не показали значимых различий по риску онкологического заболевания. Также степень риска не была сопряжена с дозами препаратов, вместе с тем, повышение уровня пролактина относится к дозозависимым побочным эффектам [1]. Недостатком данного исследования являлось отсутствие в базе данных информации о лабораторных показателях обследуемых (включая уровни гормонов) и других факторах риска рака молочной железы (ожирение, гинекологический анамнез, курение и пр.).

Данные других исследований взаимосвязи показателей пролактина и риска развития рака достаточно противоречивы. Так, оценка данных нескольких крупных эпидемиологических исследований ретроспективного и проспективного дизайнов показала связь антагонистов дофамина с повышением риска развития рака груди [11]. В то же время данный обзор не является исчерпывающим и другие исследования взаимосвязи показателей пролактина на фоне лечения антипсихотиками и риска рака молочной железы не выявили значимых ассоциаций [21].

Противоречия в полученных результатах могут быть связаны с комплексной и не до конца ясной патофизиологией участия пролактина в развитии опухолевых процессов. Исследования, рассматривающие роль пролактина в формировании рака молочных желез, преимущественно оценивают показатели циркулирующего пролактина. В то же время имеются сведения о аутокринном/паракринном влиянии пролактина в данных случаях – гормон при этом продуцируется собственно опухолевыми клетками и оказывает на них непосредственное локальное

воздействие [11]. Подобные гормональные «петли» были выявлены в экспериментах на животных и не связаны с изменениями уровня дофамина в структурах ЦНС. В то же время их механизмы также не ясны до конца и нуждаются в более подробном изучении взаимодействия пролактина и его рецепторов, а также с другими гормонами (эстрогеном и прогестероном) потенциально участвующих в данном опухолевом росте.

Сложность данного вопроса усугубляется результатами исследований, указывающих на то, что гиперпролактинемия у пациентов с шизофренией может быть обусловлена не только побочными эффектами терапии, но и быть изначально представлена при первом психотическом эпизоде и даже в продроме заболевания [24]. При этом имеются сведения о снижении частоты онкологических заболеваний в выборках пациентов без истории психофармакотерапии [23] и здоровых родственников пациентов с шизофренией [8].

В то же время по аналогии и с эпидемиологическими исследованиями рака при шизофрении есть и прямо противоположные точки зрения о влиянии антипсихотиков на опухолевый процесс. Так, рядом авторов антипсихотическая терапия рассматривается как один из потенциальных факторов снижения риска развития рака у пациентов с шизофренией [8].

Некоторые *in vitro* исследования сообщают о потенциальном цитотоксическом эффекте антипсихотиков, в особенности фенотиазинового ряда [13, 30]. В некоторых работах не было показано влияния антипсихотиков на культуры опухолевых клеток, за исключением вариантов с использованием токсических доз препаратов [8].

В то же время имеются сведения и о протективной роли пролактина в развитии опухолевых заболеваний. Так отмечено, что пролактин выступал в роли супрессора метастатического распространения при раке груди, а его 16-kDA изоформа имела анти-ангиогенный эффект *in vivo* [11]. Также существует предположение, что снижение уровня тестостерона на фоне лекарственной гиперпролактинемии может носить протективный характер, снижая риск развития рака простаты [27]. В подтверждение данной гипотезы P.V.Mortensen указывает на то, что в исследовании по типу «случай-контроль» у пациентов с шизофренией, получавших в течение жизни дозу хлорпромазина выше 15 г, риск развития рака простаты был в 3 раза ниже, чем у не проходивших никакого лечения [23].

Подробные исследования молекулярных механизмов воздействия антипсихотиков на опухолевые клетки тем не менее подтвердили их влияние на ряд механизмов торможения патологического роста. Так было показано, что данные препараты, ингибируя клеточные Р-гp насосы, способствуют накоплению химиопрепаратов в раковых клетках и повышают тем самым их эффективность [25]. Было отмечено, что антипсихотики способны влиять на различные

стадии клеточного цикла, блокируя переход между G0 и G1 фазами, разделение митотического веретена и различные стадии деления ДНК [14]. Антипсихотики также повышают уязвимость опухолевых клеток путем нарушения стабильности мембран, энергетической поддержки и передачи межклеточных сигналов [14].

Помимо непосредственного влияния на опухолевый рост, седативный, обезболивающий и противорвотный эффекты антипсихотиков могут быть использованы для адьювантной терапии осложнений онкологических заболеваний и побочных эффектов химиотерапии [14]. Несмотря на отсутствие к настоящему времени подробных клинических исследований, FDA одобрила использование умеренных доз антипсихотиков при химио-, радиотерапии у онкологических больных для улучшения качества их терапии.

### Обсуждение и заключение

Таким образом, в настоящее время еще не существует окончательного решения «эпидемиологической головоломки» коморбидности шизофрении и онкологических заболеваний. Можно предположить, что гетерогенность имеющихся на сегодня результатов исследований сопряжена с тесным взаимодействием очень значительного числа разнообразных факторов. Вся совокупность данных факторов индивидуальна для каждого пациента и претерпевает изменения с течением времени в связи со средовым и социальным влиянием. Так, можно предположить, что исходные генетические и биологические предпосылки более низкого уровня риска опухолевого роста при шизофрении изначально определяют более низкие показатели заболеваемости раком в данной когорте пациентов. Однако под воздействием чаще встречающихся у больных шизофренией неблагоприятных социальных факторов заниженные показатели риска могут с течением времени нивелироваться или даже перекрываться в сторону более высокого риска.

Одно из возможных общих объяснений более низкой заболеваемости онкологическими заболеваниями у пациентов с шизофренией – это конкурирующие риски: ожидаемая продолжительность жизни пациентов с шизофренией приблизительно на 10–15 лет ниже, чем в общей популяции [16]. Таким образом, в группе шизофрении больше пациентов умирает из-за других причин до развития злокачественной опухоли. Поэтому корректировка по возрасту необходима для получения более точных результатов.

Отдельного пристального внимания заслуживает концепция взаимосвязи риска онкологических заболеваний и повышения показателей пролактина, которая даёт основы для разработки новых принципов мониторинга и коррекции использования антипсихотической терапии у пациентов с шизофренией. Полученные данные механизмов карцино-

генеза при изменениях метаболизма пролактина на животных моделях указывают на необходимость дальнейших исследований в указанной области для получения сведений, которые могут способствовать снижению риска онкологических заболеваний у больных шизофренией. С другой стороны, данные о роли генетических факторов и собственно течении шизофрении в риске развития рака могут послужить для более точного понимания самих патологических механизмов шизофрении.

При этом растущее число сведений о возможностях антипсихотической терапии ингибировать меха-

низмы опухолевого роста может помочь в формировании новых подходов к лечению онкологических заболеваний и улучшению качества и продолжительности жизни как в выборке собственно онкологических пациентов, так и больных с коморбидной психической и онкологической патологией.

Всё вышеуказанное говорит о необходимости дальнейших более подробных исследованиях в указанной области с учетом дифференцированного подхода к отдельным видам онкологических заболеваний и их факторам риска у пациентов с шизофренией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014. № 10. С. 85–93.
2. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2017. № 1. С. 63–70.
3. Депрессия и риск развития соматических заболеваний: Руководство для врачей / Под ред. Н.Г.Незнанова, Г.Э.Мазо, А.О.Кибитова. М.: Спец. Изд-во мед. кн. 2018. 248 с.
4. Мазо Г.Э. Перспективы развития эндокринологической психиатрии // Сборник научных трудов «Современные достижения в диагностике и лечении эндогенных психических расстройств». СПб, 2008. С. 210–224.
5. Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э. Прогностическая роль депрессии в качестве предиктора манифестации хронических соматических заболеваний // Терапевтический архив. 2018. Т. 90. № 12. С. 122–132.
6. Рукавишников Г.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Генетическая детерминированность коморбидности депрессии и соматических заболеваний // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 1. С. 89–96.
7. Bushe C.J., Bradley A.J., Wildgust H.J., Hodgson R.E. Schizophrenia and breast cancer incidence: a systematic review of clinical studies // Schizophr. Res. 2009. Vol. 114. P. 6-16. doi: 10.1016/j.schres.2009.07.012
8. Catts V.S., Catts S.V., O’Toole B.I., Frost A.D. Cancer incidence in patients with schizophrenia and their first-degree relatives – a meta-analysis // Acta Psychiatr Scand. 2008. Vol. 117. P. 323–336. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01163.x
9. Commissioners in Lunacy for England and Wales // 1909. Annual Report London. HMSO.
10. Dalton S.O., Mellekjaer L., Thomassen L., Mortensen P.B., Johansen C. Risk for cancer in a cohort of patients hospitalized for schizophrenia in Denmark, 1969–1993 // Schizophr. Res. 2005. Vol. 75. P. 315–324.
11. De Hert M., Peuskens J., Sabbe T. et al. Relationship between prolactin, breast cancer risk, and antipsychotics in patients with schizophrenia: a critical review // Acta Psychiatr Scand. 2016. Vol. 133. P. 5–22. doi: 10.1111/acps.12459
12. Fond G., Macgregor A., Attal J. et al. Antipsychotic drugs: pro-cancer or anti-cancer? A systematic review // Med. Hypotheses. 2012. Vol. 79. P. 38–42. doi: 10.1016/j.mehy.2012.03.026
13. Gil-Ad I., Shtatif B., Levkovitz Y. et al. Characterization of phenothiazine-induced apoptosis in neuroblastoma and glioma cell lines: clinical relevance and possible application for brain-derived tumors // J. Mol. Neurosci. 2004. Vol. 2. P. 189–198.
14. Hendouei N., Saghafi F., Shadfar F., Hosseinimehr S.J. Molecular mechanisms of anti-psychotic drugs for improvement of cancer treatment // Eur. J. Pharmacol. 2019. Vol. 856. P. 172402. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.05.031
15. Hippisley-Cox J., Vinogradova Y., Coupland C., Parker C. Risk of malignancy in patients with schizophrenia or bipolar disorder: nested case-control study // Arch. Gen. Psychiatry. 2007. Vol. 64. P. 1368–1376.
16. Hodgson R., Wildgust H.J., Bushe C.J. Cancer and schizophrenia: is there a paradox? // J. Psychopharmacol. 2010. Vol. 24. P. 51–60.
17. Huang K.C., Yang K.C., Lin H. et al. Analysis of schizophrenia and hepatocellular carcinoma genetic network with corresponding modularity and pathways: novel insights to the immune system // BMC Genomics. 2013. Vol. 14. S10.
18. Jablensky A., Lawrence D. Schizophrenia and cancer – is there a need to invoke a protective gene? // Arch. Gen. Psychiatry 2001. Vol. 58. P. 579–580.
19. Ji J., Sundquist K., Ning Y., Kendler K.S., Sundquist J., Chen X. Incidence of cancer in patients with schizophrenia and their first-degree relatives: a population-based study in Sweden // Schizophr. Bull. 2013. Vol. 39. P. 527–36. doi:10.1093/schbul/sbs065
20. Lee H.J., Ormandy C.J. Interplay between progesterone and prolactin in mammary development and implications for breast cancer // Mol. Cell. Endocrinol. 2012. Vol. 357. P. 101–107.
21. Li H., Li J., Yu X. et al. The incidence rate of cancer in patients with schizophrenia: A meta-analysis of cohort studies // Schizophr. Res. 2018. Vol. 195. P. 519–528. doi: 10.1016/j.schres.2017.08.065
22. Mitchell A.J., Dinan T.G. Schizophrenia: a multisystem disease? // J. Psychopharmacol. 2010. Vol. 24. P. 5–7. doi:10.1177/1359786810382059
23. Mortensen P.B. The occurrence of cancer in first admitted schizophrenic patients // Schizophr. Res. 1994. Vol. 12. P. 185–194.
24. Rajkumar R.P. Prolactin and psychopathology in schizophrenia: a literature review and reappraisal // Schizophr. Res. Treatment. 2014. Vol. 2014. P. 175360.
25. Szabó D., Szabó Jr.G., Ocsosvzki I., Aszalos A., Molnár J. Anti-psychotic drugs reverse multidrug resistance of tumor cell lines and human AML cells ex-vivo // Cancer Lett. 1999. Vol. 139. P. 115–119.
26. Tchernev G., Lozev I., Temelkova I., Chernin S., Yungareva I. Schizophrenia as Potential Trigger for Melanoma Development and Progression! The Psycho-Neuro-Endocrine-Oncology (P.N.E.O) Network! // Open Access Maced J. Med Sci. 2018. Vol. 6(8). P. 1442–1445. doi:10.3889/oamjms.2018.276
27. Torrey E.F. Prostate cancer and schizophrenia // Urology. 2006. Vol. 68. P. 1280–1283.
28. Wu Chou A.I., Wang Y.C., Lin C.L., Kao C.H. Female schizophrenia patients and risk of breast cancer: A population-based cohort study // Schizophr. Res. 2017. Vol. 188. P. 165–171. doi: 10.1016/j.schres.2017.01.019
29. Xu D., Chen G., Kong L. et al. Lower risk of liver cancer in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // Oncotarget. 2017. Vol. 8(60). P. 102328–102335. doi: 10.18632/oncotarget.21679
30. Zhelev Z., Ohba H., Bakalova R., Hadjimitova V., Ishikawa M., Shinohara Y. et al. Phenothiazines suppress proliferation and induce apoptosis in cultured leukemic cells without any influence on the viability of normal lymphocytes phenothiazines and leukemia // Cancer Chemother Pharmacol. 2004. Vol. 53. P. 267–75.
31. Zhuo C., Tao R., Jiang R., Lin X., Shao M. Cancer mortality in patients with schizophrenia: systematic review and meta-analysis // Br. J. Psychiatry. 2017. Vol. 211. P. 7–13. doi: 10.1192/bjp.bp.116.195776

## ШИЗОФРЕНИЯ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: В ПОИСКАХ РЕШЕНИЯ «ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ГОЛОВОЛОМКИ»

Г.В. Рукавишников, Г.Э. Мазо

В сравнении с данными о значительном повышении риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний у пациентов с шизофренией результаты исследований заболеваемости онкологической патологией в этой когорте значительно более гетерогенны. Цель данной статьи: рассмотреть основные возможные механизмы взаимосвязи шизофрении и онкологических заболеваний с учетом основных групп факторов риска. Гетерогенность имеющихся на сегодня результатов исследований в данной области может быть сопряжена с тесным взаимодействием очень значительного числа разнообразных факторов риска. Вся совокупность данных факторов индивидуальна для каждого пациента и претерпевает изменения с течением времени в связи со средовым и социальным влияниями. Также одним из возможных общих объяснений более низкой заболева-

емости онкологическими заболеваниями у пациентов с шизофренией являются конкурирующие риски. Отдельного внимания заслуживают вопросы взаимосвязи риска онкологических заболеваний и повышения показателей пролактина, а также растущего числа сведений о возможностях антипсихотической терапии ингибировать механизмы опухолевого роста. Дальнейшие подробные исследования в этой области могут помочь в формировании новых подходов к лечению онкологических заболеваний и улучшению качества и продолжительности жизни как в выборке собственно онкологических пациентов, так и больных с коморбидной психической и онкологической патологией.

**Ключевые слова:** шизофрения, онкологические заболевания, коморбидность, факторы риска, пролактин, антипсихотическая терапия.

## SCHIZOPHRENIA AND ONCOLOGICAL DISEASES: IN SEARCH OF «EPIDEMIOLOGICAL PARADOX» SOLUTION

G.V. Rukavishnikov, G.E. Mazo

The results of cancer incidence studies in patients with schizophrenia are significantly more heterogeneous compared with data on a significant increase in the cardiovascular and metabolic diseases risks in this cohort. The aim of this article: to evaluate the main possible mechanisms of the relationship between schizophrenia and cancer, considering the main groups of risk factors. The heterogeneity of the current research results in this area can be associated with the close interaction of a very significant number of various risk factors. The entire combination of these factors is individual for each patient and undergoes changes over time due to environmental and social impact. Also one of the possible general explanations for the

lower incidence of cancer in patients with schizophrenia is the concept of competing risks. Special attention should be paid to the relationship between the risk of cancer and increased prolactin, as well as the growing number of information on the effects of antipsychotic therapy to inhibit the mechanisms of tumor growth. Further detailed studies in this area can help to create new approaches to the treatment of cancer and improve the quality and life expectancy in cancer patients and patients with comorbid mental and oncological pathology.

**Key words:** schizophrenia, oncological diseases, comorbidity, risk factors, prolactin, antipsychotic therapy.

---

**Рукавишников Григорий Викторович** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева Минздрава РФ; e-mail: grigory\_v\_r@mail.ru

**Мазо Галина Элевна** – доктор медицинских наук., ученый секретарь, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава РФ; e-mail: galina-mazo@yandex.ru