

ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЯ ЭСТРАДИОЛА, ПРОГЕСТЕРОНА, ПРОЛАКТИНА С ОТКЛИКОМ НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

ЯНКОВСКАЯ А.Г.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 88-95.

ASSOCIATIONS BETWEEN THE LEVELS OF ESTRADIOL, PROGESTERONE, PROLACTIN AND TREATMENT RESPONSE AND QUALITY OF LIFE IN WOMEN WITH THE FIRST PSYCHOTIC EPISODE

YANKOUSKAYA A.H.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(2):88-95.

Резюме.

Цель исследования – определить взаимосвязи ответа на фармакотерапию и качество жизни у женщин с ППЭ с уровнем эстрадиола, прогестерона и пролактина.

Материалы и методы. Дизайн исследования – проспективное, сравнительное, «случай – контроль». В исследование было включено 98 женщин в возрасте от 18 до 35 лет: 55 пациенток с ППЭ, 43 здоровые женщины. Отклик на фармакотерапию определялся степенью редукции позитивных и негативных симптомов в течение 4 недель наблюдения. Качество жизни оценивалось с помощью русскоязычной версии опросника MOS SF-36. Количественное определение содержания гормонов в сыворотке крови производилось методом иммуноферментного анализа. Результаты. У женщин репродуктивного возраста с нормальным менструальным циклом при ППЭ по сравнению с контрольной группой был обнаружен повышенный уровень пролактина, независимо от фазы менструального цикла, и сниженный уровень прогестерона в лютеиновой фазе. Сравнение пациенток по выраженности психопатологической симптоматики в зависимости от фазы менструального цикла показало большую выраженность бредовой симптоматики у пациенток, госпитализированных в период фолликулярной фазы. Не было обнаружено статистически значимых ассоциативных связей между степенью редукции психопатологической симптоматики в течение 4 недель наблюдения и концентрацией пролактина, прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови у пациенток с ППЭ. Группы пациенток с различным уровнем редукции психопатологической симптоматики не отличались по показателям качества жизни. Получена отрицательная ассоциативная связь физического компонента здоровья с уровнем пролактина.

Заключение. В начале лечения у пациенток с ППЭ во время фолликулярной фазы менструального цикла обнаружена более выраженная бредовая симптоматика в сравнении с пациентками в период лютеиновой фазы. У обследованных пациенток эффективность купирующей нейролептической терапии в кратковременной перспективе не связана с периферическим уровнем половых гормонов и пролактина, однако повышенный уровень пролактина вносит вклад в снижение качества жизни пациенток с ППЭ.

Ключевые слова: первый психотический эпизод, ответ на терапию, качество жизни, пролактин, эстрадиол, прогестерон.

Abstract.

Objectives. To determine the associations between treatment response, quality of life and the level of estradiol, progesterone, prolactin in women with the first psychotic episode (FPE).

Material and methods. The study design is prospective, comparative, «case – control». The study included 98 women aged from 18 to 35 years: 55 patients with the FPE, 43 healthy women. The response to pharmacotherapy was determined

by the degree of reduction of positive and negative symptoms within 4 weeks of observation. Quality of life was assessed using the Russian version of the MOS SF-36 questionnaire. Quantitative determination of blood serum hormones level was carried out by enzyme immunoassay.

Results. At the reproductive age in women with the normal menstrual cycle with the FPE compared to the control group, an increased level of prolactin was found, regardless of the phase of the menstrual cycle, and a reduced level of progesterone in the luteal phase. The comparison of female patients by the severity of psychopathological symptoms depending on the phase of the menstrual cycle showed a greater expressiveness of delusional symptoms in patients during the follicular phase. No statistically significant association was found between the degree of reduction of psychopathological symptoms during 4 weeks of observation and the blood serum concentration of prolactin, progesterone and estradiol in patients with FPE. The groups of patients with different levels of reduction of psychopathological symptoms did not differ in terms of quality of life. A negative association between the physical component of quality of life and the prolactin level was obtained.

Conclusions. At the beginning of treatment, female patients with FPE during the follicular phase of the menstrual cycle demonstrated more pronounced delusional symptoms in comparison with patients during the luteal phase. In the examined female patients, the effectiveness of antipsychotic therapy in the short term is not related to the peripheral level of sex hormones and prolactin, however, an increased prolactin level contributes to a decrease in the quality of life of patients with FPE.

Key words: first psychotic episode, treatment response, quality of life, prolactin, estradiol, progesterone.

Шизофрения и близкие к ней психические расстройства представляют собой важную медико-социальную проблему. Раннее начало, тенденция к хроническому течению, необходимость длительного приема поддерживающего лечения, существенное нарушение социального функционирования пациентов, утрата трудоспособности обуславливают высокую стоимость данной группы расстройств и экономическую нагрузку на общество в целом. В связи с этим актуальной задачей является повышение эффективности лечения пациентов с расстройствами шизофренического спектра на раннем этапе заболевания, включающем первый психотический эпизод (далее ППЭ) и 2-3 последующих года [1]. Ответ на нейролептическую терапию у пациентов с ППЭ в течение первых 4 недель лечения является предикативным фактором для долговременного течения заболевания [2].

Современный подход к повышению эффективности терапии ППЭ включает не только редукцию симптоматики и профилактику рецидива, но и улучшение качества жизни, социальной адаптации и функционирования пациентов. Ответ на нейролептическую терапию пациентов с ППЭ обусловлен факторами, связанными с фармакологическими характеристиками антипсихотиков, а также факторами, связанными с пациентом, среди которых значимое место занимают половые морфофункциональные и гормональные особенности [3].

По данным различных исследований, у женщин по сравнению с мужчинами отмечается

лучший ответ на психофармакотерапию, меньшее количество госпитализаций и более успешная семейная и трудовая адаптация. При этом важная роль отводится женским половым гормонам. Гипотеза протективной роли эстрогенов при шизофрении опирается на экспериментальных исследованиях, свидетельствующих о модулирующем влиянии эстрадиола на нейромедиаторные системы, вовлеченные в молекулярные механизмы расстройств шизофренического спектра [4].

Клинические исследования отклика на терапию у женщин с шизофренией свидетельствуют о значимости менопаузы как предикативного фактора. Ухудшение течения шизофрении и снижение эффективности медикаментозной терапии в менопаузе объясняется снижением функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, сопровождающейся редукцией уровня эстрогенов [5]. При этом применение заместительной гормональной терапии эстрогенами в качестве комбинированного лечения пациенток в период менопаузы улучшает ответ на антипсихотическую терапию [6]. Гипотеза «гипоэстрогенизма» при расстройствах шизофренического спектра также подтверждается клиническими наблюдениями, которые показывают недостаточность половых гормонов у женщин до манифестации шизофрении, проявляющуюся нарушениями менструального цикла; обострение симптоматики заболевания после родов и аборт, а также в те фазы менструального цикла, когда уровень эстрогенов снижен; наличие связи тяжести симптомов шизофрении у женщин с фазой менструального цик-

ла, характеризующейся низким уровнем эстрогенов; наличие второго пика заболеваемости у женщин после 40 лет, что может быть связано со снижением функции половых желез вследствие менопаузы [7].

Роль прогестерона при шизофрении практически не изучена, хотя он является метаболическим прекурсором всех половых стероидов. По имеющимся данным, у длительно болеющих пациенток обнаруживается сниженный уровень прогестерона в лютеиновой фазе. Кроме того, улучшение симптоматики у женщин с шизофренией во второй фазе менструального цикла, которое связывают с действием эстрадиола, возможно, зависит и от прогестерона [8].

Эндокринные изменения при расстройствах шизофренического спектра не ограничиваются снижением концентрации половых гормонов, но также сопровождаются повышенным уровнем пролактина. Гиперпролактинемия часто обнаруживается до назначения фармакотерапии у пациентов с ППЭ и в продромальной фазе заболевания. Это может отражать нарушение функционирования дофаминовой тубероинфундибулярной системы до манифестации острых психотических симптомов [9], а также может свидетельствовать об участии пролактина в патофизиологических механизмах через активацию стрессовой оси [10]. Поскольку секреция пролактина непосредственно связана с дофаминергической нейромедиаторной системой головного мозга, вовлеченной в патогенетические механизмы расстройств шизофренического спектра, и в значительной степени подвержена влиянию антипсихотической терапии [3, 9], изменение уровня пролактина может вносить вклад в особенности психопатологической симптоматики и ответа на терапию. Гиперапролактинемия является самым частым нейроэндокринным нарушением, обусловленным приемом нейролептиков, и причиной снижения уровня половых гормонов, сопровождающегося у женщин нарушениями менструального цикла, половой дисфункцией и гирсутизмом, что может быть причиной снижения качества жизни, приверженности терапии, и как следствие, худшей адаптации и течения заболевания [3, 11].

Учитывая вышесказанное, исследование связей ответа на терапию, качество жизни с уровнем женских половых гормонов и пролактина у женщин при ППЭ имеет особую значимость для определения предикторов эффективности и переносимости терапии, повышения качества рацио-

нального подбора психофармакотерапии и прогноза течения заболевания.

Цель исследования – определить взаимосвязи ответа на фармакотерапию и качество жизни у женщин с ППЭ при расстройствах шизофренического спектра с уровнем эстрадиола, прогестерона и пролактина.

Материал и методы

Дизайн исследования – проспективное, сравнительное, «случай – контроль». В исследование было включено 98 женщин в возрасте от 18 до 35 лет. Основную группу составили 55 пациенток с ППЭ, контрольную – 43 здоровые женщины. Пациенты были впервые госпитализированы в учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический центр «Психиатрия-наркология» и проходили лечение по поводу ППЭ. Выборка основной группы формировалась методом направленного отбора. Критериями включения пациентов в исследование были: психическое расстройство, удовлетворяющее исследовательским диагностическим критериям шизофрении (F20), и острых психотических расстройств (F23) Международной классификации болезней 10-го пересмотра (первый психотический эпизод); возраст от 18 до 35 лет; отсутствие эндокринных, хронических соматических, гинекологических заболеваний; отсутствие беременности, отсутствие лактации в течение 3 месяцев, приема гормональной терапии и комбинированных оральных контрацептивов; как минимум 2 нормальных менструальных цикла, предшествовавших исследованию; информированное согласие на участие. Контрольная группа была сформирована из психически здоровых женщин с учетом тех же критериев включения, что и основная.

Отклик на фармакотерапию определялся как степень редукции (процент от исходного) позитивных и негативных симптомов через 2 и 4 недели после первого обследования. Оценка выраженности психопатологической симптоматики проводилась трехкратно: в дни забора крови и спустя 2 недели – с помощью клинических шкал «Шкалы оценки позитивных симптомов» (Scale for the Assessment of Positive Symptoms – SAPS) и «Шкалы оценки негативных симптомов» (Scale for the Assessment of Negative Symptoms – SANS) (N.C. Andreasen, 1982) в адаптированной версии (С.Н. Мосолов, 2001) [12]. Для оценки показателей качества жизни применялась русскоязыч-

ная версия опросника MOS SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study) [13]. С целью определения выраженности побочных эффектов в связи с проводимой терапией были использованы отдельные субшкалы «Шкалы оценки побочного действия» - UKU Side-Effect Rating Scale (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale; O. Lingjaerde, U. G. Ahlfors, P. Bech, 1987) [14].

Уровень пролактина, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови определялся дважды: в фолликулярной (5-7 день) и лютеиновой (20-22 день) фазах менструального цикла. У пациенток уровень гормонов измерялся в ближайшей фазе менструального цикла после поступления в стационар. При первом обследовании у 30 (54,55%) человек наблюдалась фолликулярная фаза, у 25 (45,45%) – лютеиновая. Забор крови из вены производился утром с 7 до 8 часов, натощак. Сыворотка крови хранилась при температуре минус 20°С. Количественное определение содержания гормонов производилось методом иммуноферментного анализа на фотометре «Sunrise» (Австрия) с использованием реактивов изготовителя «Научно-производственное объединение «Диагностические системы» (Россия) в лаборатории НИЧ Гродненского государственного медицинского университета. Коэффициент вариации определения гормонов в одном образце не превышал 8%. Чувствительность наборов для пролактина – 10 мМЕ/л, эстрадиола – 25 пмоль/л, прогестерона – 0,5 нмоль/л.

Основная и контрольная группы не раз-

личались по таким социально-демографическим характеристикам, как возраст, уровень образования, семейное положение и количество детей (табл. 1). В соответствии с исследовательскими диагностическими критериям МКБ-10 у 18 (32,73%) человек была диагностирована «параноидная шизофрения» (F20.0); у 16 (29,09%) пациенток – «острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении» (F23.0); «острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении» (F23.1) установлено в 10 (18,18%) случаях; «острое шизофреноподобное психотическое расстройство» (F23.2) - в 11 (20%). Продолжительность расстройства (от момента появления отчетливых психотических симптомов) составляла 4 [1; 9] месяца. Пациентки впервые получали нейролептическую терапию. Средняя длительность лечения нейролептиками до первого обследования составила 6 дней. Наименование препаратов и дозы представлены в таблице 2. В течение 4 недель наблюдения побочные эффекты в виде галактореи встречались у 14 (25,45%) человек, нарушения менструального цикла развились у 10 (18,18%) пациенток, мышечная ригидность наблюдалась у 25 (45,45%) пациенток, гипокинезия отмечалась в 32 (58,18%) случаях, акатизия – в 15 (27,27%). Экстрапирамидные расстройства были связаны с приемом трифлуоперазина, галоперидола, зуклопентиксола и рисперидона. Галакторея и нарушения менструального цикла не были ассоциированы с определенными нейролептиками.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика основной и контрольной групп

	Основная группа n=55	Контрольная группа n=43	p (критерий Манна-Уитни)
Возраст	27 [22; 31]	26 [24; 31]	p=0,977
Образование:			
- высшее	22 (40%)	16 (37,21%)	p=0,453
- средне-специальное	20 (36,36%)	12 (27,91%)	
- среднее	13 (23,64%)	15 (34,88%)	
Семейное положение:			
- в браке	20 (36,36%)	20 (46,51%)	p=0,105
- не замужем	25 (45,46%)	22 (51,16)	
- разведена	10 (18,18%)	1 (2,33%)	
Наличие детей:			
- отсутствуют	35 (63,64%)	31 (72,1%)	p=0,416
- 1 ребенок	7 (12,73%)	6 (13,95%)	
- 2 детей	10 (18,18%)	4 (9,3%)	
- 3 детей	3 (5,45%)	2 (4,65)	

Таблица 2 – Нейролептическая терапия пациенток основной группы

Название препаратов	Количество пациенток (%), n=55 (100%)	Доза, мг, мин.-макс.
Типичные нейролептики	31 (56,36%)	
трифлуоперазин	21 (38,18%)	4-12,5 мг
галоперидол	6 (10,91%)	5-10 мг
зуклопентиксол	4 (7,27%)	6-25 мг
Атипичные нейролептики	24 (43,64%)	
рисперидон	16 (29,09%)	2-4 мг
клозапин	3 (5,45%)	75 мг
кветиапин	3 (5,45%)	200-500 мг
оланзапин	2 (3,65%)	15-20 мг

Таблица 3 – Концентрация гормонов в сыворотке крови основной и контрольной групп

		Основная группа, n=55	Контрольная группа, n=43	p (критерий Манна-Уитни)
Концентрация пролактина, мМЕ/л	фолликулярная фаза	1428,3 [779,38; 2210,57]	619,06 [512,06; 823,65]	p<0,05
	лютеиновая фаза	1615,7 [940,73; 2574,6]	697,77 [545,64; 940,62]	p<0,05
Концентрация эстрадиола, пмоль/л	фолликулярная фаза	261,54 [204,64; 369,35]	257,55 [199,65; 329,17]	p=0,489
	лютеиновая фаза	279,5 [207,63; 413,27]	333,54 [259,54; 428,62]	p=0,222
Концентрация прогестерона, нмоль/л	фолликулярная фаза	2,18 [1,68; 3,25]	2,07 [1,39; 3,49]	p=0,339
	лютеиновая фаза	15,92 [9,29; 22,42]	34,94 [12,04; 55,75]	p=0,001

Статистический анализ данных производился с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Использовались методы описательной статистики, корреляционный анализ Спирмена, непараметрический U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок (различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$). Данные представлены в виде Me [LQ; UQ], где Me - медиана LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль. Исследование проведено в соответствии с принципами клинической биоэтики. Конфликт интересов отсутствует.

Результаты и обсуждение

Исследование гормонального фона женщин с ППЭ в процессе лечения в сравнении с контрольной группой показало достоверное повышение концентрации пролактина в двух исследованиях, независимо от фазы менструального цикла, и сниженный уровень прогестерона в лютеиновой фазе. Концентрация эстрадиола в сыворотке крови здоровых женщин и пациенток с ППЭ в нашем исследовании значимо не отличалась (табл. 3).

Для достижения цели исследования мы определяли особенности ответа на терапию в группе пациенток с ППЭ. Несмотря на отсутствие общепринятых подходов к оценке ответа на терапию, в настоящее время в научных исследованиях эффективность терапии определяется на основании заранее заданного уровня снижения выраженности психопатологической симптоматики, измеряемого с помощью клинических шкал [12]. В нашем исследовании выраженность позитивной и негативной симптоматики в группе пациенток с ППЭ оценивалась с учетом фаз менструального цикла в виде изменения общей суммы баллов по клиническим шкалам SAPS и SANS (табл. 4). Нами не было обнаружено статистически значимых различий в выраженности клинико-психопатологической симптоматики (общей суммы баллов по клиническим шкалам SAPS и SANS) у пациенток в разных фазах цикла. Достоверное различие между пациентками в период фолликулярной (n=30) и лютеиновой (n=25) фаз при первичном обследовании наблюдалось только по выраженности бредовой симптоматики: бредовые симптомы в большей степени были выражены у

Таблица 4 – Динамика позитивных и негативных симптомов с учетом фазы менструального цикла

№	Группы пациенток по фазам менструального цикла	SAPS (общая сумма баллов), Me [LQ;UQ]	P	SANS (общая сумма баллов), Me [LQ;UQ]	P
I	фолликулярная, n=30	47 [34; 54]	p=0,782	46 [36; 63]	p=0,86
	лютеиновая, n=25	46 [35; 57]		44 [32; 66]	
II	фолликулярная, n=25	23 [15; 35]	p=0,993	25 [19; 46]	p=0,278
	лютеиновая, n=30	27 [16; 33]		32,5 [23; 48]	
III	фолликулярная, n=30	13 [8; 23]	p=0,743	20 [13; 33]	p=0,351
	лютеиновая, n=25	12 [5; 24]		16 [6; 35]	

Таблица 5 – Ответ на терапию у пациенток с ППЭ в течение 4 недель

Шкалы (период наблюдения)	Доля пациенток с редукцией общего балла по шкалам SAPS и SANS на заданный уровень, n=55 (100%)				
	≤0-24%	25-49%	50-74%	75-100%	≥50%
SAPS (2 нед.)	10 (18,18%)	32 (58,18%)	7 (12,73%)	6 (10,91%)	13 (23,64%)
SANS (2 нед.)	20 (36,36%)	24 (43,64%)	7 (12,73%)	4 (7,27%)	11 (20%)
SAPS (4 нед.)	2 (3,64%)	15 (27,27%)	14 (25,45%)	24 (43,64%)	38 (69,09%)
SANS (4 нед.)	7 (12,73%)	16 (29,09%)	18 (32,73%)	14 (25,45%)	32 (58,18%)

пациенток в фолликулярной фазе (критерий Манна-Уитни: $U=246,0$, $p=0,029$), когда наблюдается низкий уровень и эстрадиола, и прогестерона.

Через четыре недели после первого исследования была выявлена положительная динамика в редукции позитивной симптоматики у всех пациенток и негативной симптоматики у 53 (96,36%) женщин. Ответ на терапию в исследуемой группе представлен в виде доли пациенток с редукцией общего балла по шкалам SAPS и SANS в таблице 5. Нами не было обнаружено статистически значимых ассоциативных связей между степенью редукции психопатологической симптоматики в течение 4 недель наблюдения и концентрацией пролактина, прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови у пациенток с ППЭ.

Учитывая имеющиеся литературные данные по поводу отклика на терапию у женщин с шизофренией в менопаузе [15], мы предположили, что пациентки с лучшим ответом на терапию могут иметь иной гормональный профиль по сравнению с пациентками с более слабым ответом на лечение. Основная группа была разделена на 2 подгруппы по редукции и позитивных, и негативных симптомов как минимум на 50% через 4 недели лечения: женщины с редукцией общего балла по обоим шкалам SAPS и SANS $\geq 50\%$ – $n=29$, пациентки с редукцией симптоматики $< 50\%$ – $n=26$. Группы не отличались по возрасту, при-

меняемым антипсихотикам и выраженности побочных эффектов нейролептической терапии. При сравнении этих групп по уровню гормонов в зависимости от фазы менструального цикла с помощью критерия Манна-Уитни не было обнаружено статистически значимых отличий в концентрации пролактина ($p=0,682$), прогестерона ($p=0,426$) и эстрадиола ($p=0,913$) в сыворотке крови. Статистически значимые отличия между группами касались диагноза (критерий Манна-Уитни, $U=253,5$, $p=0,036$), длительности заболевания до начала лечения ($U=187,5$, $p=0,001$), семейной адаптации в преморбиде ($U=249,5$, $p=0,030$). У пациенток с лучшим ответом на терапию чаще встречался диагноз острого психотического расстройства, наблюдалась меньшая длительность заболевания до начала лечения и более успешная семейная адаптация.

Кроме редукции психопатологической симптоматики, являющейся основной целью терапии при ППЭ, важным показателем эффективности лечения является качество жизни. Показатели качества жизни пациенток, включенных в наше исследование, представлено в таблице 6. Была обнаружена отрицательная ассоциативная связь физического компонента здоровья с уровнем пролактина ($n=55$, $r=-0,318$, $p=0,017$). Значения по шкале боли, где меньшие значения отражают большую выраженность, были достоверно связа-

Таблица 6 – Показатели качества жизни пациенток с ППЭ, n=55

Показатели	Значение показателей, Ме [LQ;UQ]
Физический компонент здоровья	52,39 [47,63; 57,95]
Психологический компонент здоровья	36,94 [26,65; 48,27]
Физическое функционирование, PF	85,0 [75,0; 95,0]
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, RP	50 [25; 100]
Интенсивность боли, BP	64 [51; 100]
Общее состояние здоровья, GH	60 [45; 85]
Жизненная активность, VT	60 [40; 70]
Социальное функционирование, SF	50 [25; 75]
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, RE	33,3 [0; 66,7]
Психическое здоровье, MH	56 [36; 72]

ны с проявлением экстрапирамидной симптоматики: мышечной ригидностью (n=55, r=-0,295, p=0,028) и акатизией (n=55, r=-0,302, p=0,024). Однако связей выраженности побочных эффектов нейролептической терапии с уровнем эстрадиола, прогестерона и пролактина не было выявлено. Группы сравнения с различным уровнем редукции психопатологической симптоматики не отличались по показателям качества жизни.

Заключение

1. В начале лечения у пациенток с ППЭ, госпитализированных во время фолликулярной фазы менструального цикла, обнаруживалась более выраженная бредовая симптоматика в сравнении с пациентками в период лютеиновой фазы.

2. У женщин репродуктивного возраста с ППЭ в нашем исследовании не было выявлено связей между выраженностью позитивной и негативной симптоматики, а также редукцией психопатологических симптомов в процессе лечения и уровнем эстрадиола, прогестерона и пролактина в сыворотке крови. В отличие от женщин в период менопаузы, у пациенток репродуктивного возраста с нормальным менструальным циклом при ППЭ периферический уровень половых гормонов и пролактина не влияет на эффективность купирующей нейролептической терапии в кратковременной перспективе.

3. Повышенный уровень пролактина вносит вклад в снижение качества жизни пациенток с ППЭ.

Литература

1. Fusar-Poli, P. Improving outcomes of first-episode psychosis:

an overview / P. Fusar-Poli, P. D. McGorry, J. M. Kane // *World Psychiatry*. – 2017 Oct. – Vol. 16, N 3. – P. 251–265.

2. Lambert, M. *Current schizophrenia* / M. Lambert, D. Naber. – 3rd ed. – London : Current Medicine Group, 2012. – XIV, 193 p.

3. Горобец, Л. Н. Общие вопросы диагностики и профилактики нейроэндокринных дисфункций у психически больных / Л. Н. Горобец // *Фарматека*. – 2013. – № 16. – С. 88–91.

4. A Role for estrogen in schizophrenia: clinical and preclinical findings [Electronic resource] / A. Gogos [et al.] // *Inter. J. Endocrinol.* – 2015. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2015/615356/>. – Date of access: 15.03.2019.

5. Antipsychotic response worsens with postmenopausal duration in women with schizophrenia / A. González-Rodríguez [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2016 Dec. – Vol. 36, N 6. – P. 580–587.

6. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age / J. Kulkarni [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 2015 Jun. – Vol. 20, N 6. – P. 695–702.

7. Riecher-Rössler, A. Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses / A. Riecher-Rössler // *Lancet Psychiatry*. – 2017 Jan. – Vol. 4, N 1. – P. 63–72.

8. Progesterone: the neglected hormone in schizophrenia? A focus on progesterone-dopamine interactions / J. Sun [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2016 Dec. – Vol. 74. – P. 126–140.

9. Seeman, M. V. Is schizophrenia a dopamine supersensitivity psychotic reaction? / M. V. Seeman, P. Seeman // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2014 Jan. – Vol. 48. – P. 155–160.

10. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review / J. Peuskens [et al.] // *CNS Drugs*. – 2014 May. – Vol. 28, N 5. – P. 421–453.

11. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research / J. Grigg [et al.] // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2017 Nov. – Vol. 234, N 22. – P. 3279–3297.

12. Мосолов, С. Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепции позитивных и не-

гативных расстройств / С. Н. Мосолов. – М. : Новый свет, 2001. – 238 с.

13. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – М. : ОЛМАПРЕСС, 2007. – 313 с.
14. Смуглевич, А. Б. Депрессии в общей медицине : рук. для

врачей / А. Б. Смуглевич. – М. : МИА, 2001. – 782 с.

15. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: An open randomized clinical trial (EUFEST) / H. Boret [et al.] // Schizophr. Res. – 2009 Dec. – Vol. 115, N 2/3. – P. 97–103.

Поступила 11.12.2018 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry*. 2017 Oct;16(3):251-265. doi: 10.1002/wps.20446
2. Lambert M, Naber D. *Current schizophrenia*. 3rd ed. London: Current Medicine Group; 2012. XIV, 193 p. doi: 10.1007/978-1-908517-68-5
3. Gorobets LN. General issues of diagnosis and prevention of neuroendocrine dysfunction in mentally ill patients. *Farmateka*. 2013;(16):88-91. (In Russ.)
4. Gogos A, Sbisa AM, Sun J, Gibbons A, Udawela M, Dean B. A Role for estrogen in schizophrenia: clinical and preclinical findings. *Inter J Endocrinol*. 2015. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2015/615356/>. doi: 10.1155/2015/615356
5. González-Rodríguez A, Catalán R, Penadés R, Ruiz Cortés V, Torra M, Seeman MV, et al. Antipsychotic response worsens with postmenopausal duration in women with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Dec;36(6):580-587.
6. Kulkarni J, Gavrilidis E, Wang W, Worsley R, Fitzgerald PB, Gurchich C, et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Mol Psychiatry*. 2015 Jun;20(6):695-702. doi: 10.1038/mp.2014.33
7. Riecher-Rössler A. Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses. *Lancet Psychiatry*. 2017 Jan;4(1):63-72. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30379-0
8. Sun J, Walker AJ, Dean B, van den Buuse M, Gogos A. Progesterone: the neglected hormone in schizophrenia? A focus on progesterone-dopamine interactions. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Dec;74:126-140. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.08.019
9. Seeman MV, Seeman P. Is schizophrenia a dopamine supersensitivity psychotic reaction? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Jan;48:155-60. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.10.003
10. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014 May;28(5):421-53. doi: 10.1007/s40263-014-0157-3
11. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurchich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 Nov;234(22):3279-3297. doi: 10.1007/s00213-017-4730-6
12. Mosolov SN. Scales for psychometric assessment of schizophrenia symptoms and the concept of positive and negative disorders. Moscow, RF: Novyi svet; 2001. 238 p. (In Russ.)
13. Novik AA, Ionova TI. Guidelines on quality of life research in medicine. Moscow, RF: OLMAPRESS; 2007. 313 p. (In Russ.)
14. Smulevich AB. Depression in general medicine: ruk dlia vrachei. Moskva, RF: MIA; 2001. 782 p. (In Russ.)
15. Boter H, Peuskens J, Libiger J, Fleischhacker WW, Davidson M, Galderisi S, et al. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: An open randomized clinical trial (EUFEST). *Schizophr Res*. 2009 Dec;115(2-3):97-103. doi: 10.1016/j.schres.2009.09.019

Submitted 11.12.2018

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Янковская А.Г. – старший преподаватель кафедры психиатрии и наркологии, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Yankouskaya A.H. – senior lecturer of the Chair of Psychiatry and Narcology, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Обухова, 15/1, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра психиатрии и наркологии. E-mail: jankouskaja@gmail.com – Янковская Александра Героимовна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 15/1 Obukhov str., Grodno State Medical University, Chair of Psychiatry and Narcology. E-mail: jankouskaja@gmail.com – Aliaksandra H. Yankouskaya.