

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

ПЕНЗЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Факультет
физико-математических
и естественных наук

Кафедра
«Общая биология и биохимия»

Направление подготовки 06.04.01 Биология

Магистерская программа Биохимия

Форма обучения очная

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на тему:

«КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
ПСИХИАТРИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЙ»

Студент

Шеклашвили Е.Ф.

Шеклашвили Елена Фёдоровна

Руководитель

Карпова Г.А.

Карпова Г.А.

Рецензент

Левашова О.А.

Левашова О.А.

Нормоконтролер

Солдатов С.А.

Солдатов С.А.

Работа допущена к защите (протокол заседания кафедры от 10.05.24 № 12)

Заведующий кафедрой

Карпова Г.А.

Карпова Г.А.

Работа защищена с отметкой

отлично

(протокол заседания ГЭК от 20.06.24 № 7)

Секретарь ГЭК

Клыченков С.В.

Клыченков С.В.

Пенза, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	7
1.1 Биохимические механизмы развития психических заболеваний	7
1.2 Фармакотерапия психических заболеваний. Антипсихотики	12
1.3 Биохимические и эндокринные нарушения на фоне лечения	16
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	21
2.1 Материалы исследования	21
2.2 Методы биохимических исследований	22
2.3 Методы статистической обработки данных	24
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	28
3.1 Результаты исследований пролактина в крови	28
3.2 Результаты исследований креатинина в крови	35
3.3 Результаты исследований щелочной фосфатазы	41
3.4 Результаты исследований аланинаминотрансферазы	46
3.5 Результаты исследований аспартатаминотрансферазы	49
3.6 Результаты исследований активности амилазы	53
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	57
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	60
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:	61

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы.

Психические заболевания являются серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Согласно статистике, в 2017 году в мире зарегистрировано 792 миллиона человек с психическими заболеваниями, в 2019 году этот показатель достиг 970 миллионов человек (каждый восьмой человек на планете) [40].

В России число зарегистрированных впервые выявленных психических заболеваний также растет с каждым годом. В 2020 году впервые в жизни психические расстройства зарегистрированы у 313 тысяч человек, в 2022 году зарегистрированы уже у 400 тысяч [35].

Шизофрения встречается во всех странах. Шизофренией страдает 1 из 300 человек (в мире количество больных шизофренией примерно 24 миллиона человек). Среди взрослых этот показатель чуть выше (1 из 222 человек). Вероятность ранней смерти у лиц с шизофренией в 2-3 раза выше среднего показателя в популяции. Часто это связано с физическими заболеваниями, например, сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями обмена веществ и инфекционными заболеваниями [50].

Лечебная терапия шизофрении и органических заболеваний головного мозга является одним из ключевых аспектов медицинской практики, направленной на улучшение здоровья и качества жизни пациентов. Для лечения шизофрении широко применяются антипсихотические препараты, такие как галоперидол и клозапин. Однако каждый пациент может иметь индивидуальный ответ организма на эти лекарства.

Одним из ключевых аспектов лечения психических заболеваний, таких как шизофрения и органические заболевания головного мозга, является тщательное изучение взаимосвязи между лекарственной терапией и реакцией организма на неё. Каждый пациент имеет уникальный ответ на применяемые

лекарства, и поэтому важно определить те факторы, которые могут влиять на эффективность лечения, а также разработать стратегии для оптимизации терапии.

Однако, стоит помнить, что помимо лечебного эффекта у лекарственных средств присутствуют также и нежелательные побочные эффекты, которые могут существенно ухудшить качество жизни пациентов. Для исключения или минимизации рисков побочных эффектов необходимо контролировать биохимические показатели крови, особенно в случае лекарственно-индуцированных поражений органов и систем.

Как и любое лекарство, антипсихотики, могут вызывать побочные эффекты, одним из частых нежелательных эффектов лекарственной терапии является лекарственно-индуцированные поражения печени, на их долю приходится почти 10% всех нежелательных явлений лекарственных средств [33]. Поэтому целесообразно проводить мониторинг показателей печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), а также щелочной фосфатазы.

В психиатрической практике довольно часто встречается лекарственно индуцированная гиперпролактинемия. Уровень пролактина является одним из важных показателей при лечении нейролептиками, так как его повышение может привести к развитию нежелательных побочных эффектов, таких как галакторея и сексуальные дисфункции. Однако, в литературе представлены противоречивые и неполные данные как по распространенности гиперпролактинемии, так и по влиянию различных лекарственных средств на уровень пролактина. Поэтому наиболее разумным подходом является индивидуальный подход к изменению данного показателя у каждого пациента [52].

Кроме этих факторов, лекарственные препараты могут также влиять на функцию поджелудочной железы [32] и почек [56]. Лекарственно-индуцированный острый панкреатит, который составляет около 2% от всех

случаев острого панкреатита, является сложным для диагностики заболеванием и может вызывать опасные осложнения. Амилаза и креатинин являются показательными биохимическими показателями крови, которые отражают функцию поджелудочной железы и почек соответственно.

В целом, понимание взаимосвязи между лекарственной терапией и организмом пациента играет важную роль в создании эффективных стратегий лечения и повышении качества жизни пациентов с психическими заболеваниями. Дальнейшие исследования на эту тему могут помочь разработать более индивидуальные подходы к терапии и минимизировать негативные побочные эффекты лекарственных препаратов.

Цель работы изучить изменения биохимических показателей при использовании лекарственной терапии у пациентов психиатрических отделений.

В соответствии с целью были поставлены **следующие задачи**:

- на основе литературных источников рассмотреть общие вопросы развития органических психических расстройств, шизофрении, шизотипических и бредовых расстройств, а также методы лекарственной терапии и механизмы ответной реакции на ее применение;
- подобрать методы для изучения изменений биохимических показателей у пациентов психиатрических отделений при использовании лекарственной терапии;
- изучить уровень пролактина в крови у пациентов психиатрических отделений, определить распространённость гиперпролактинемии, связанной с приёмом нейролептиков;
- провести анализ уровня креатинина в крови для выявления возможных нарушений в работе почек;
- оценить уровень щелочной фосфатазы в крови у пациентов психиатрических отделений;

- оценить уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови для диагностики возможных заболеваний печени, мониторинга состояния пациентов и возможного влияния проводимой терапии на функции печени;

- проанализировать уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови у для диагностики возможных заболеваний печени и сердца, и возможного влияния проводимой терапии на функции печени и сердца;

- исследовать концентрацию амилазы в крови у пациентов психиатрических отделений для контроля работы поджелудочной железы.

Магистерская диссертация написана на 68 листах, содержит 21 рисунок, 7 таблиц и список литературы на русском и английском языках из 6 источников.

Практическая значимость исследования заключается в следующем:

- выявление гиперпролактинемии, связанной с приёмом нейролептиков, позволит оптимизировать лечение пациентов и снизить побочные эффекты;

- оценка работы почек и уровня креатинина поможет своевременно обнаружить возможные нарушения и предотвратить развитие осложнений;

- определение уровня щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы (АЛТ) позволит контролировать состояние печени и возможное влияние проводимой терапии на её функции;

- анализ аспартатаминотрансферазы (АСТ) и её уровня в крови поможет диагностировать заболевания печени и сердца, а также оценить влияние терапии на функции этих органов;

- исследование концентрации амилазы в крови пациентов психиатрических отделений позволит контролировать работу поджелудочной железы и выявлять возможные проблемы с ней.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Биохимические механизмы развития психических заболеваний

В настоящее время применяется значительное количество классификаций психических заболеваний и расстройств. Так, например, в современной международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-го пересмотра) (далее – МКБ-10) выделяется класс – психические расстройства и расстройства поведения. Этот класс содержит следующие группы:

- органические, включая симптоматические, психические расстройства;
- психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ;
- шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства;
- расстройства настроения [аффективные расстройства];
- невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства;
- поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами;
- расстройства личности и поведения в зрелом возрасте;
- умственная отсталость;
- расстройства психологического развития;
- эмоциональные расстройства, расстройства поведения, обычно начинающиеся в детском и подростковом возрасте;
- неуточненные психические расстройства [19].

В МКБ-10 органическое психическое расстройство трактуется как дисфункция либо первичная (в результате непосредственного, либо преимущественного поражения мозга), либо - вторичная, когда мозг

поражается как один из многих органов при системных заболеваниях. Соответственно, термином "органический" предлагается обозначать клинические проявления болезни, которые могут быть объяснены самостоятельно диагностируемым церебральным или системным заболеванием; термином "симптоматический" - органические психические расстройства, возникающие вторично при системном экстрацеребральном заболевании.

В психиатрии давно сложились и прочно удерживают позицию представления о значительном полиморфизме органических психических расстройств. В наиболее сфокусированном виде они были изложены в концепции синдрообразования А.В. Снежневского, сформулированной в 1960 г. [38] и затем вновь приведенной без каких-либо изменений в 1983 году в руководстве по психиатрии [42]. Согласно этой концепции, органическим заболеваниям головного мозга свойствен «наибольший гол встречающиеся в клинике по сути дела всех известных нозологических форм — от неврозов до шизофрении и эпилепсии [36].

Известно, что в МКБ-10 включен большой диапазон органических психических расстройств, что предполагает наличие строго дифференцированных и четких критериев при их диагностике. При этом категории органических расстройств должны иметь психопатологические особенности, принципиально отличающие их от сходных категорий, но другой, неорганической природы [19].

Однако, наиболее удобной и рабочей оказывается клиническая классификация органических психических расстройств. Клинически в данной группе можно выделить следующие состояния: деменции, дефицитарные органические психические расстройства, органические психотические расстройства, органические аффективные расстройства, органические личностные расстройства, другие органические расстройства

личности и поведения, обусловленное болезнью, травмой (повреждением) и дисфункцией головного мозга) [20].

Шизофрения – достаточно обширная группа психических расстройств, характеризующаяся разнообразным течением, наличием продуктивной (бред, галлюцинации), негативной (апатия, абulia, эмоциональная и социальная отгороженность, безволие) симптоматики и когнитивных нарушений (нарушение памяти, внимания и мышления), сочетающейся между собой в рамках определенных форм [26].

Шизотипическое расстройство характеризуется чуждающимся поведением, аномалиями мышления и эмоций, которые напоминают наблюдаемые при шизофрении, хотя ни на одной стадии развития характерные для шизофрении нарушения не наблюдаются. Какой-либо преобладающей или типичной для шизофрении симптоматики нет.

Расстройство носит хронический характер с колебаниями в интенсивности. Иногда оно выливается в четкую шизофрению. Точное начало трудно определить, а течение носит характер личностных расстройств. Чаще эти расстройства встречаются у лиц, генетически связанных с больными шизофренией и относятся, как считают, к части генетического "спектра" шизофрении.

Бредовыми называют расстройства, где бред является единственной или наиболее заметной клинической характеристикой. Эти расстройства не могут быть квалифицированы как органические, шизофренические или аффективные. По-видимому, эта группа гетерогенная, имеющая неопределенную связь с шизофренией. Относительная важность генетических факторов, личностных характеристик и жизненных обстоятельств в происхождении пока еще не достоверна и весьма разнообразна.

Содержание бреда разнообразно. Чаще всего это бред преследования, ипохондрический, величия, но он также может быть и кверулянтным,

ревности, или высказывается убеждение, что у больного уродливое тело или что окружающим кажется, что от него исходит дурной запах.

Характерны хроническое (в большей части случаев) течение заболевания или течение с частыми обострениями, нарастающие изменения личности и высокий уровень инвалидизации (до 40% больных шизофренией). Вместе с тем до 20-30% больных при адекватном лечении достигают степени «социального выздоровления» или ремиссии с минимальной симптоматикой. Сопутствующие соматические заболевания (сердечно-сосудистые, диабет II типа и т.д.), а также суицидальные тенденции (риск суицида составляет 9-13%) значительно сокращают продолжительность жизни больных шизофренией, которая в среднем на 10 лет меньше, чем в популяции [38].

Шизофрению классифицируют по особенностям психических нарушений (клиническим формам) и по типам течения, причем обычно между ними существует взаимосвязь [26].

По клиническим формам выделяются параноидальная шизофрения, гебефренная (гебефреническая/дезорганизованная) шизофрения, кататоническая шизофрения, простая шизофрения, недифференцированная шизофрения,

При гебефренической форме отмечаются грубая неадекватность поведения, разорванность мышления, уплощение или неадекватность эмоций, при кататонической – расстройства моторики – бред и галлюцинации. Смешанная форма, как понятно из названия, сочетает в себе черты трех вышеперечисленных форм. Интересен тот факт, что в течении жизни у больного могут наблюдаться различные типы шизофрении [38].

По типам течения шизофрения классифицируется следующим образом: первый эпизод, эпизодическое течение, эпизодическое течение с нарастающим дефектом, непрерывное течение, малопрогрессирующее течение.

Важное значение также имеет выделение отдельных симптомокомплексов (дименсий) психопатологической симптоматики

(позитивная симптоматика, негативная симптоматика, дезорганизация речи и мышления, аффективная симптоматика, когнитивные нарушения, кататоническая симптоматика), которые могут индивидуально широко варьироваться по тяжести выраженности и определяют многообразие клинической картины заболевания [22].

В современной психиатрии принято считать, что шизофрения остаётся заболеванием с неизвестной этиологией [39], хотя все исследования в этой области ориентированы на установление единой сущности заболевания. Отказ от малоперспективного поиска единственного гена шизофрении привёл к попыткам установления закономерностей экспрессии генов-кандидатов, имеющих отношение к контролю тех или иных процессов нейротрансмиссии. Психопатологические синдромы реконструируются в нейропсихологический дефицит, который, в свою очередь, подвергается инструментальной идентификации в рамках функциональной нейровизуализации [64]. Проводятся интенсивные исследования по «сканированию» генома в целях выявления особенностей генного полиморфизма и зон чувствительности или уязвимости к шизофрении в условиях меняющихся средовых воздействий [55, 57]. Впрочем, результаты далеки от формирования целостной картины клинико-генетических зависимостей.

В последние годы возникла комплексная эволюционно-дегенеративная модель шизофрении, предполагающая нарушения разнообразных процессов: от обмена нейротрансмиттеров (в частности, дофамина; в последнее время специальное внимание уделяют глутаматергической системе) и проведения нервного импульса в головном мозге до функциональных мозговых систем; от молекулярной биологии до структурной дефицитарности, в частности префронтальных зон коры; от семейной генетики (в случае наличия болезни у одного из родителей риск заболевания шизофренией у пробандов составляет 10%, при болезни у обоих родителей - до 40%) до геномики, протеомики и полиморфизма нуклеотидов [62].

В качестве рабочей гипотезы достаточно логична модель «диатез-стресс», учитывающая предрасположенность к уязвимости и воздействие внешних факторов в развитии шизофрении. В ней находит отражение представление о значении в развитии болезни не только наследственного, но и средовых, в том числе социальных, факторов. Также придаётся значение отклонениям в развитии головного мозга, явлениям индивидуальной уязвимости, при наличии которых сверхпороговые внешние раздражители (психосоциальные стрессовые факторы) приводят к прогрессирующему процессу, проявляющемуся психопатологической (позитивной и негативной) симптоматикой [38].

Всем пациентам с установленным диагнозом шизофрении рекомендуется психофармакологическое лечение с целью купирования симптомов. Базовым фармакологическим классом для лечения как острых симптомов, так и для длительной терапии являются антипсихотические средства (нейролептики) [1, 37].

1.2 Фармакотерапия психических заболеваний. Антипсихотики

Согласно данным, установленным к настоящему времени, лекарственные средства даже внутри одного класса различаются молекулярной структурой, особенностями взаимодействия с нейротрансмиттерными системами, нюансами фармакокинетики, наличием или отсутствием активных метаболитов. Эти различия в комплексе с индивидуальными биохимическими особенностями влияют на профили эффективности, переносимости и безопасности терапии у конкретных больных [1, 3, 7].

Каждый пациент может иметь свой уникальный ответ организма на терапию. Некоторые пациенты могут испытывать положительный эффект от препаратов, ощущая улучшение симптомов психического заболевания и

повышение качества жизни. Другие могут испытывать нежелательные побочные эффекты, которые требуют корректировки дозировки или замены препарата.

Антипсихотические средства (антипсихотики, нейролептины, АПС) – группа психотропных средств психолептического действия, способных редуцировать психотическую симптоматику и психомоторное возбуждение [29, 30, 38].

Существует несколько классификаций нейролептиков. По одной из них выделяют 3 группы препаратов: традиционные или типичные нейролептики (хлорпромазин, алимемазин, галоперидол, зуклопентиксол, зуклопентиксола ацетат, левомепромазин, перициазин, перфеназин, промазин, сульпирид, тиаприд, тиоридазин, трифлуоперазин, флупентиксол, хлорпротиксен); атипичные нейролептики (амисульприд, арипипразол, zipрасидон, кветиапин, клозапин, оланзапин, палиперидон, рисперидон, сертиндол); антипсихотические средства пролонгированного действия (галоперидола деканоат, зуклопентиксола деканоат, палиперидона пальмитат, флупентиксола деканоат, флуфеназина деканоат, рисперидон конста) [47].

По нейрохимическому профилю действия в зависимости от силы связывания (аффинитета) отдельных препаратов антипсихотики, из числа преимущественно используемых в клинической практике, можно условно разделить на шесть групп.

Первая группа (сульпирид, амисульприд, галоперидол) - избирательные блокаторы D₂- и D₃-рецепторов из групп производных бензамида и бутирофенона. В небольших дозах, главным образом за счет блокады пресинаптических D₃-рецепторов, они активируют передачу импульсов и оказывают стимулирующее (дезингибирующее) действие. В больших дозах - блокируют D₂-рецепторы во всех областях мозга, что клинически проявляется выраженным антипсихотическим действием, а также ЭПС и эндокринными (гиперпролактинемия) побочными расстройствами.

Вторая группа (флупентиксол, флуфеназин, зуклопентиксол) - высокоактивные блокаторы D2-рецепторов, а также лекарственные средства, слабо или умеренно блокирующие 5-HT_{2a}- и 5-HT_{1a}-рецепторы, то есть в основном пиперазиновые производные фенотиазина или близкие к ним по стереохимической структуре тиоксантены. Они, как и препараты первой группы, оказывают прежде всего ярко выраженное антипсихотическое (инцизивное) действие, а также вызывают экстрапирамидные симптомы и гиперпролактинемию. В малых дозах оказывают умеренно активирующее действие.

Третья группа (хлорпротиксен, хлорпромазин, левомепромазин) - поливалентные седативные антипсихотики, недифференцированно блокирующие большинство нейрорецепторов. Эти лекарственные средства оказывают выраженное блокирующее действие на дофаминовые рецепторы и дают сильные адренолитический и холинолитический эффекты. В спектре психотропной активности препаратов преобладают как ярко выраженный первичный седативный эффект, развивающийся независимо от применяемой дозы, так и умеренный антипсихотический эффект. Лекарственные средства данной группы из-за резко выраженного холинолитического действия вызывают слабые или умеренно выраженные ЭПС и нейроэндокринные побочные эффекты, но часто приводят к развитию ортостатической гипотензии и других вегетативных реакций вследствие выраженной блокады α 1-адренорецепторов.

Четвертая группа (рисперидон, zipрасидон, сертиндол, луразидон) - антипсихотики сбалансированного действия, то есть в одинаковой степени блокирующие D2- и 5-HT_{2a}-рецепторы (последние в несколько большей степени) и в умеренной степени - α 1-адренорецепторы. Нейрохимический механизм действия определяет их избирательное влияние прежде всего на мезолимбические и мезокортикальные области мозга. Наряду с отчетливым антипсихотическим эффектом, отсутствием или слабой выраженностью ЭПС,

слабой или умеренной гиперпролактинемии и умеренными адренолитическими свойствами, эти ЛС, вероятно, способны несколько лучше корректировать негативную симптоматику и когнитивные нарушения путем опосредованной стимуляции дофаминергической передачи в коре мозга.

Пятая группа (клозапин, оланзапин, кветиапин) - поливалентные атипичные антипсихотики трициклической дибензодиазепиновой структуры. Так же, как и препараты третьей группы, они недифференцированно блокируют большинство нейрорецепторов. Однако 5-HT_{2a}-рецепторы блокируются сильнее, чем D₂- и D₄-рецепторы, особенно расположенные в нигростриальной области. Это определяет фактическое отсутствие или слабое экстрапирамидное действие и отсутствие связанных с усилением выработки пролактина нейроэндокринных побочных явлений при отчетливом антипсихотическом эффекте. Кроме того, все препараты этой группы обладают выраженными адренолитическими и антигистаминными свойствами, что определяет седативный и гипотензивный эффекты, а также выраженные метаболические нарушения (увеличение массы тела и др.). Клозапин и оланзапин оказывают достаточно выраженное блокирующее влияние также на мускариновые рецепторы и приводят к развитию холинолитических побочных эффектов.

Шестая группа (арипипразол, карипразин). Эти препараты являются частичными агонистами D₂-рецепторов, причем выступают в роли функционального антагониста при гипердофаминергическом состоянии и в роли функционального агониста при недостаточной дофаминергической активности. Такой уникальный рецепторный профиль делает возможным снизить риск появления ЭПС и гиперпролактинемии при их применении. Кроме того, препараты выступают в роли частичного агониста 5-HT_{1a}-рецепторов и одновременно антагониста 5-HT_{2a}-рецепторов. Предполагают, что подобная рецепторная активность ведет к более сбалансированному функционированию серотониновой и дофаминовой систем, поэтому этот

механизм действия можно обозначить как стабилизирующий дофаминово-серотониновую систему. Карипразин является также высокоаффинным частичным агонистом D3-рецепторов, с воздействием на которые связывают антинегативный эффект препарата [39].

1.3 Биохимические и эндокринные нарушения на фоне лечения

Значимым фактором является наличие побочных эффектов, а их снижение и контроль важны для улучшения качества жизни пациентов [30, 31, 37, 46, 48, 59].

В данной работе предполагается изучение влияния препаратов «галоперидол» и «клозапин» на биохимические и эндокринные показатели крови у больных психическими заболеваниями.

К гормональным эффектам антипсихотических препаратов относится гиперпролактинемия, которая может вызвать галакторею, гинекомастию и олигоменорею или аменорею.

При наличии клинических проявлений гиперпролактинемии (галакторея, нарушения менструального цикла, сексуальные дисфункции, гинекомастия) у пациентов с шизофренией рекомендуется проводить исследование уровня пролактина [1, 29, 30, 31, 37, 46, 48, 59].

С целью минимизации развития гиперпролактинемии необходимо учитывать следующие факторы риска: женщины репродуктивного возраста, дети, подростки, наличие гиперпролактинемии при предшествующей терапии. К дополнительным факторам риска относятся проблемы с фертильностью и вынашиванием у женщин и наличие гинекомастии, эректильной дисфункции, снижения полового влечения, уменьшением роста волос у мужчин. Наиболее часто гиперпролактинемию вызывают антипсихотические средства первого поколения. [1, 29, 30, 31, 37, 46, 48, 59].

Также существует имеется ряд исследований, показывающих, что прием нейролептиков приводит к изменениям обмена веществ. При этом, метаболические побочные эффекты наблюдаются чаще при применении антипсихотических средств второго поколения [1, 29, 30, 31, 37, 46, 47, 59].

Распространенность ожирения у пациентов с психиатрическими заболеваниями, находящимися на лечении АПС практически в три раза выше чем в общей популяции. Данный факт известен с момента открытия АПС. Причем при изобретении второго поколения нейролептиков (атипичных) данная проблема стала более острой. Причины, по которым происходит набор массы тела на фоне терапии АПС, до конца не изучены. Есть предположение о влиянии АПС на центральный механизм регуляции энергетического обмена.

АПС также вызывают изменения углеводного обмена. Уже давно установлено, что нейролептики обладают гипергликемическим эффектом. В настоящее время среди пациентов, принимающих АПС сахарный диабет встречается чаще, чем в общей популяции. Также показано, что атипичные нейролептики значительно в большей степени влияют на углеводный обмен, чем типичные нейролептики первого поколения.

По всей видимости, в основе нарушений углеводного обмена лежит увеличение массы тела на фоне приема нейролептиков. С другой стороны, показано, что клозапин может индуцировать развитие сахарного диабета даже при нормальном индексе массы тела. Скорее всего, АПС могут вызывать инсулинорезистентность как напрямую, так и опосредованно, через увеличение веса. Снижение чувствительности к инсулину с последующим развитием инсулинорезистентности на фоне терапии нейролептиками неоднократно констатировалось в научных исследованиях [60].

На фоне лечения нейролептиками также отмечается изменение липидного спектра. Как и с другими метаболическими нарушениями, эти изменения чаще отмечаются на фоне приема АПС второго поколения. Изменения липидного спектра заключается в повышении уровня общего

холестерина, триглицеридов, снижении уровня холестерина ЛПВП и повышении уровня холестерина ЛПНП [28, 51].

Галоперидол подвергается активному метаболизму в печени. Основными путями метаболизма галоперидола в организме человека являются глюкуронирование, восстановление до кетонов, окислительное N-деалкилирование и образование производных пиридиния. В метаболизме галоперидола участвуют изоферменты цитохрома P450 CYP3A4 и CYP2D6.

Так как препарат метаболизируется в печени могут существовать отдельные случаи нарушения функции печени или гепатита, чаще всего холестатического [8, 28] а также на фоне приема галоперидола может выявляться бессимптомное повышение уровней печеночных ферментов, возникающее в 20% случаев, которое не требует отмены препарата и коррекции его дозы [34, 58, 63].

Возможными побочными эффектами галоперидола могут быть: внезапная смерть у пациентов пожилого возраста с деменцией, также на фоне приема препарата были зарегистрированы удлинение интервала QTc [8, 34] и/или желудочковые аритмии, тахикардия и артериальная гипотензия.

Многие пациенты плохо поддаются лечению традиционными антипсихотическими препаратами, при этом качество клинического ответа на лекарственную терапию значительно варьирует от пациента к пациенту. Клозапин, рисперидон, оланзапин и кветиапин входят в число первых атипичных антипсихотических препаратов и могут вскоре пополниться другими средствами (например, zipразидон и др.). Кроме блокады дофаминовых D2-рецепторов, атипичные антипсихотики также блокируют серотониновые рецепторы в лобной коре и полосатом теле, что способствует уменьшению экстрапирамидных побочных эффектов и обуславливает большую эффективность данных препаратов при лечении негативных симптомов [49].

Клинически клозапин оказывает быстрый и заметный седативный эффект, а также антипсихотическое действие, особенно у пациентов с шизофренией, резистентной к лечению другими антипсихотическими препаратами.

Доказана эффективность клозапина в отношении продуктивных и негативных симптомов шизофрении, как при краткосрочном, так и при длительном применении, кроме того, наблюдалась положительная динамика некоторых когнитивных нарушений.

В рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях отмечалось повышение риска цереброваскулярных нежелательных явлений при применении некоторых атипичных антипсихотических препаратов у пациентов с деменцией приблизительно в 3 раза. В наблюдательных исследованиях, в которых сравнивалась частота инсульта у пожилых пациентов, получавших какой-либо антипсихотический препарат, и пациентов, не принимавших такие лекарственные препараты, выявлена повышенная частота инсульта в первой группе пациентов.

Клозапин впервые был использован в середине 1970-х годов, но ранние сообщения об агранулоцитозе у 1–2% пациентов задерживали его широкое применение [49].

Клозапин обладает м-холиноблокирующей активностью, что может вызывать побочные эффекты со стороны различных органов и систем организма. Тщательное наблюдение показано пациентам с гиперплазией предстательной железы и закрытоугольной глаукомой. Возможно, из-за своих антихолинергических свойств клозапин может вызывать нарушение перистальтики кишечника, степень тяжести которой варьирует от запора до кишечной непроходимости, закупорки копролитами, паралитической кишечной непроходимости. Описаны редкие случаи летального исхода.

Наиболее серьезными нежелательными эффектами клозапина являются агранулоцитоз, судороги, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и лихорадка.

Наиболее частыми нежелательными эффектами клозапина являются сонливость/седация, головокружение, тахикардия, запор, повышенное слюноотделение.

На фоне приема клозапина через 6–12 недель примерно у 2/3 пациентов встречается бессимптомное повышение уровней печеночных ферментов, которое не требует коррекции дозы или отмены препарата, хотя описаны случаи, когда повышение уровней ферментов сопровождалось слабостью, тошнотой и дискомфортом в эпигастральной области [1, 63].

В этом случае рекомендуется прекратить терапию клозапином либо начать последовательное снижение дозы препарата. Острое повреждение печени, сопровождающееся заметным повышением уровней печеночных ферментов и желтухой, встречается примерно в 1 из 2000 случаев и возникает, как правило, в промежутке от нескольких дней до нескольких недель после начала терапии клозапином [1]. Симптомы гиперчувствительности могут развиваться, но обычно слабо выражены и протекают в легкой форме [63, 67].

Острое повреждение печени, вызванное приемом клозапина, как правило, заканчивается выздоровлением, однако имеются данные о прогрессирующих случаях острого холестатического гепатита, которое потребовало трансплантации печени [34, 63, 65].

В клинических исследованиях доля пациентов, прекративших прием клозапина из-за нежелательных явлений, связанных с клозапином, составляла от 7,1 % до 15,6 %.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Экспериментальная часть магистерского исследования выполнена на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ Областная психиатрическая больница имени К.Р. Евграфова. В процессе исследования были обследованы 40 пациентов с психиатрическими заболеваниями.

Пациенты были разбиты на две группы в зависимости от принимаемых лекарств и заболеваний. 1 группу составили 10 мужчин и 10 женщин в возрасте 35-50 лет, с органическими поражениями головного мозга, принимающие в качестве терапии препарат галоперидол. Вторую группу составили 10 мужчин и 10 женщин, с шизофренией, принимающие клозапин.

В клинико-диагностической лаборатории были выполнены биохимические исследования до начала приема препаратов и на момент выписки. Биохимический анализ включал в себя следующие показатели: пролактин, креатинин, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, амилаза.

Референтные значения параметров биохимического анализа приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Референтные значения параметров биохимического анализа

Параметр, единицы измерения	Референтные значения	
	Мужчины	Женщины
Пролактин, мкМЕ/мл	86,0 – 324,0	102,0 – 496,0
Креатинин, мкмоль/л	61,6 – 114,4	52,8 – 88,0
Щелочная фосфатаза, Ед/л	53,0 – 128,0	42,0 – 98,0
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	До 45,0	До 34,0
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	До 35,0	До 31,0
Амилаза, Ед/л	До 80	

2.2 Методы биохимических исследований

Биохимический анализ проведен на анализаторе Erba XL-200 с использованием системных реагентов Erba.

Пролактин определялся иммунохроматографическим методом, с использованием экспресс-анализатора для количественной оценки результатов EasyReader.

Метод основан на уникальной комбинации моноклонального окрашивающего конъюгата и поликлональных, адсорбированных на твердой фазе антител к пролактину. Метод обладает высокой специфичностью. При прохождении исследуемого образца через адсорбирующую зону тестового устройства конъюгат, содержащий меченые антитела, связывается с пролактином, образуя комплекс «антиген-антитело». Этот комплекс взаимодействует с поликлональными антителами к пролактину в тестовой зоне устройства и, если концентрация гормона превышает 800 мЕ/мл, образует окрашенную полосу. При низкой концентрации пролактина окрашенная полоса в тестовой зоне не образуется. Несвязавшийся конъюгат взаимодействует с реагентом в контрольной зоне тестового устройства, образуя окрашенную полосу, что указывает на правильное проведение теста.

Кинетические методы основаны на использовании зависимости скорости химической реакции от концентрации реагирующих веществ либо от концентрации катализатора, а также от концентрации веществ, влияющих на каталитическую активность. При использовании кинетических методов в биохимических исследованиях изменения оптической плотности регистрируются во времени и измеряется скорость изменения, которая пропорциональна либо концентрации исследуемого вещества, либо активность этого вещества.

Щелочная фосфатаза определялась кинетическим методом по скорости гидролиза эфира фосфорной кислоты – пара-нитрофенолфосфата. Скорость

образования, окрашенного 4-нитрофенола пропорциональна активность щелочной фосфатазы (рис.1).

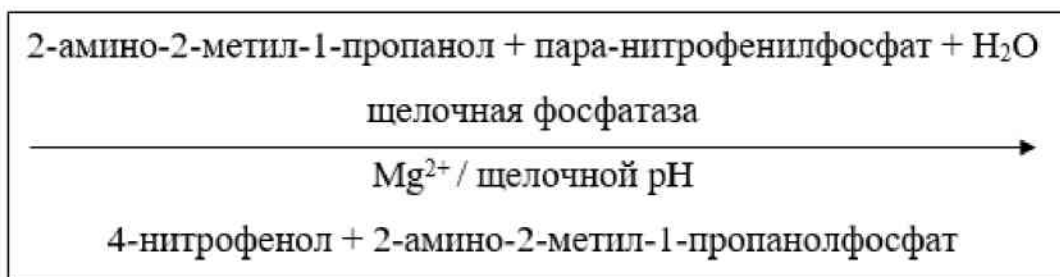


Рисунок 1. Схема реакции для определения ЩФ

Активность аланинаминотрансферазы в пробе определялась кинетическим методом на основе регистрации изменения оптической плотности пробы при протекании реакции (рис. 2).

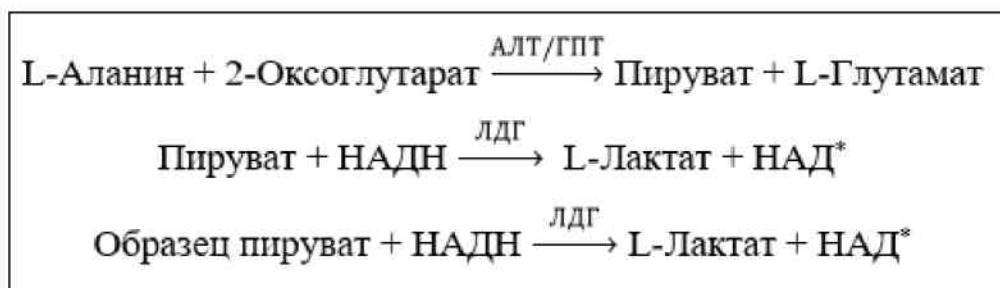


Рисунок 2. Схема реакции для определения АЛТ

Активность АЛТ в образце пропорциональна изменению поглощения световой волны 340 нм.

Активность аспаратаминотрансферазы в пробе определялась кинетическим методом на основе регистрации изменения оптической плотности пробы при протекании химических реакций (рис. 3).



Рисунок 3. Схема реакции для определения АСТ

Активность АСТ в образце пропорциональна изменению поглощения световой волны 340 нм.

Креатинин определялся с использованием кинетического метода. В щелочной среде креатинин взаимодействует с пикриновой кислотой с образованием окрашенного в оранжевый цвет комплекса. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации креатинина в образце.

Активность амилазы определялась кинетическим методом по скорости образования 2-хлор-4 – нитрофенола (CNP) из 2-хлор-4-нитрофенил-бета-1-4 – галактопиранозилматотриозида (CNP-G) под действием амилазы пробы. Скорость образования CNP пропорциональна активности амилазы в образце. CNP-G является прямым субстратом для определения активности альфа-амилазы. Реакция катализируется непосредственно альфа-амилазой и не требует дополнительных ферментов.

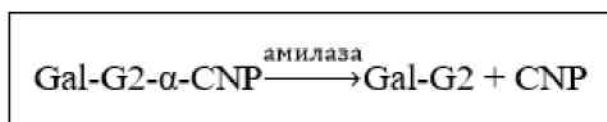


Рисунок 4 - Схема реакции для определения Амилазы

2.3 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного пакета STASISTICA по следующему алгоритму.

1. Статистическое описание количественных данных.
2. Сравнение групп с использованием соответствующего статистического метода.
3. Исследование взаимосвязи с использованием соответствующего статистического метода.

В описании количественных данных дается информация о:

- наборе ожидаемых значений – меры центральной тенденции,
- возможном диапазоне значений – меры разброса данных,

Ввиду малого объема сравниваемых групп выбраны непараметрические методы.

Мерой центральной тенденции является среднее арифметическое, мода и медиана.

Мерой рассеяния данных являются: квартили, минимум и максимум.

Максимум – наибольшее значение в выборке. Минимум – наименьшее значение в выборке.

Квартили – значение параметра, разбивающие упорядоченный ряд на 4 равные части. Верхняя или первая квартиль (1Q) отделяет 25% наименьших значений, верхняя или третья квартиль (3Q) отделяет 25% наибольших значений. Средняя квартиль является медианой и разбивает ряд ровно пополам.

Сравнение значений показателей лабораторных исследований до приема препарата со значениями показателей на момент выписки производилось с помощью критерия Уилкоксона.

Критерий Уилкоксона – непараметрический критерий, используемый для сравнения двух связанных (парных) выборок по уровню какого-либо количественного признака.

Суть метода состоит в том, что сопоставляются абсолютные величины выраженности сдвигов в том или ином направлении. Для этого сначала все абсолютные величины сдвигов ранжируются, а потом суммируются ранги. Если сдвиги в ту или иную сторону происходят случайно, то и суммы их рангов окажутся примерно равны. Если же интенсивность сдвигов в одну сторону больше, то сумма рангов абсолютных значений сдвигов в противоположную сторону будет значительно ниже, чем это могло бы быть при случайных изменениях.

Т-критерий Уилкоксона используется для оценки различий между двумя рядами измерений, выполненных для одной и той же совокупности исследуемых, но в разных условиях или в разное время. Данный тест способен выявить направленность и выраженность изменений - то есть, являются ли показатели больше сдвинутыми в одном направлении, чем в другом.

Данный параметр не требует нормального распределения сравниваемых групп. Число исследований для использования критерия Уилкоксона должно быть не менее 5. Изучаемый признак должен быть измерен в количественной или порядковой шкале.

Полученное значение Т-критерия Уилкоксона сравнивалось с критическим при заданной численности сопоставляемых выборок.

Если расчетное значение критерия меньше критического или равно ему, то признается статистическая значимость изменений показателя в типичную сторону.

Если полученное значение больше критического, принимается нулевая гипотеза об отсутствии статистической значимости изменений показателя.

Критическое значение Т-критерия Уилкоксона $T_{кр} = 10$ при уровне значимости $\alpha = 0,05$ и числе исследуемых $n = 10$.

Критическое значение Т-критерия Уилкоксона $T_{кр} = 60$ при уровне значимости $\alpha = 0,05$ и числе исследуемых $n = 20$.

Критическое значение Т-критерия Уилкоксона $T_{кр} = 286$ при уровне значимости $\alpha = 0,05$ и числе исследуемых $n = 40$.

Для сравнения значений между исследуемыми группами рассчитывался критерий Манна-Уитни.

U-критерий Манна-Уитни – непараметрический статистический критерий, используемый для сравнения двух независимых выборок по уровню какого-либо признака, измеренного количественно. Метод основан на определении того, достаточно ли мала зона перекрещивающихся значений между двумя вариационными рядами (ранжированным рядом значений параметра в первой выборке и таким же во второй выборке). Чем меньше значение критерия, тем вероятнее, что различия между значениями параметра в выборках достоверны.

U-критерий Манна-Уитни не требует наличия нормального распределения сравниваемых совокупностей и подходит для сравнения малых выборок: в каждой из выборок должно быть не менее 3 значений признака. Допускается, чтобы в одной выборке было 2 значения, но во второй тогда должно быть не менее пяти.

Условием для применения U-критерия Манна-Уитни является отсутствие в сравниваемых группах совпадающих значений признака (все числа – разные) или очень малое число таких совпадений.

Интерпретация критерия сводится к сравнению полученного значения критерия Манна-Уитни с критическим значением.

Если полученное значение меньше табличного или равно ему, то признается статистическая значимость различий между уровнями признака в рассматриваемых выборках. Достоверность различий тем выше, чем меньше значение U.

Если же полученное значение U больше критического, принимается нулевая гипотеза.

Критические значения критерия Манна-Уитни $U_{кр} = 23$ при уровне значимости $\alpha = 0,05$ и при объеме сравниваемых групп $n_1 = n_2 = 10$.

Критические значения критерия Манна-Уитни $U_{кр} = 127$ при уровне значимости $\alpha = 0,05$ и при объеме сравниваемых групп $n_1 = n_2 = 20$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Результаты исследований пролактина в крови

Среднее значение пролактина до приема препаратов в 1 группе $222,2 \pm 16,6$ (74,4), минимум 89, максимум 333. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение пролактина до приема препаратов среди женщин, входящих в первую группу $245,8 \pm 22,2$ (70,3), минимум 102, максимум 333. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение пролактина до приема препаратов среди мужчин, входящих в первую группу $198,5 \pm 23,5$ (74,2), минимум 89, максимум 312. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение пролактина на момент выписки в 1 группе $1287,3 \pm 295,8$ (1322,8), минимум 528, максимум 6359. Среднее значение сильно превышает верхнюю границу референтного интервала.

Среднее значение пролактина на момент выписки среди женщин, входящих в первую группу $1255,1 \pm 223,8$ (707,8), минимум 650, максимум 2698. Среднее значение сильно превышает верхнюю границу референтного интервала.

Среднее значение пролактина на момент выписки среди мужчин, входящих в первую группу $1319,5 \pm 564,9$ (1786,2), минимум 528, максимум 6359. Среднее значение сильно превышает верхнюю границу референтного интервала.

Среднее значение пролактина до приема препаратов во 2 группе $204,9 \pm 19,3$ (86,4), минимум 65, максимум 632. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение пролактина до приема препаратов среди женщин, входящих во вторую группу $201,1 \pm 27,8$ (87,9), минимум 95, максимум 362. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение пролактина до приема препаратов среди мужчин, входящих во вторую группу $208,7 \pm 28,2$ (89,3), минимум 65, максимум 350. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение пролактина на момент выписки во 2 группе $444,1 \pm 14,8$ (66), минимум 298, максимум 559. Среднее значение незначительно превышает верхнюю границу референтного интервала.

Среднее значение пролактина на момент выписки среди женщин, входящих во вторую группу $493,9 \pm 13,2$ (41,7), минимум 418, максимум 559. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение пролактина на момент выписки среди мужчин, входящих во вторую группу $394,2 \pm 13,9$ (44), минимум 298, максимум 450. Среднее значение незначительно превышает верхнюю границу референтного интервала.

При сравнении значений пролактина в крови до и после приема препаратов получены достоверные, статистически значимые различия значений до и после приема лекарственных средств. Значения критерия Уилкоксона представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение значений пролактина до и после приема препаратов

Критерий Уилкоксона для связанных групп					
Группа пациентов	Подгруппа (пол)	Число наблюдений	Тэмп	Ткр	р-уровень
1	м	10	0,0	10	0,005
	ж	10	0,0	10	0,005
	м+ж	20	0,0	60	0,000
2	м	10	0,0	10	0,005
	ж	10	0,0	10	0,005
	м+ж	20	0,0	60	0,000

Данные различия присутствуют во всех группах и подгруппах, т.е. и у мужчин, и у женщин, принимающих клозапин, происходит изменение концентрации пролактина в крови. В тоже время, у всех пациентов, принимающих галоперидол также происходит изменение концентрации пролактина в крови.

Различия средних значений пролактина в крови наглядно проиллюстрированы на рисунках 5 и 6.

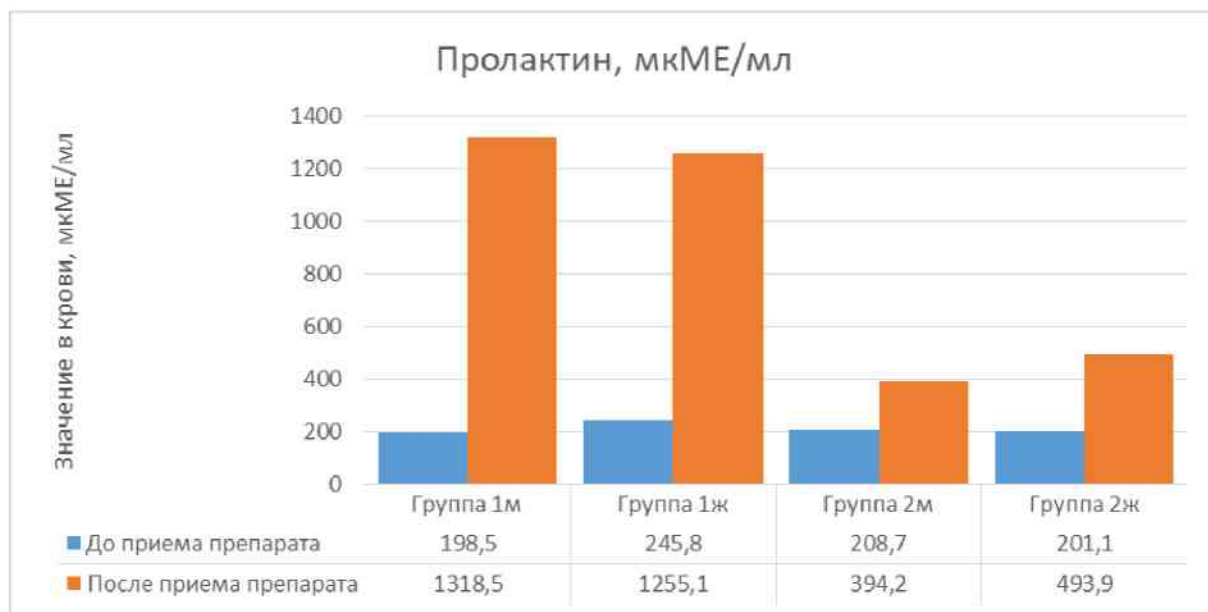


Рисунок 5. Средние значения пролактина до и после приема

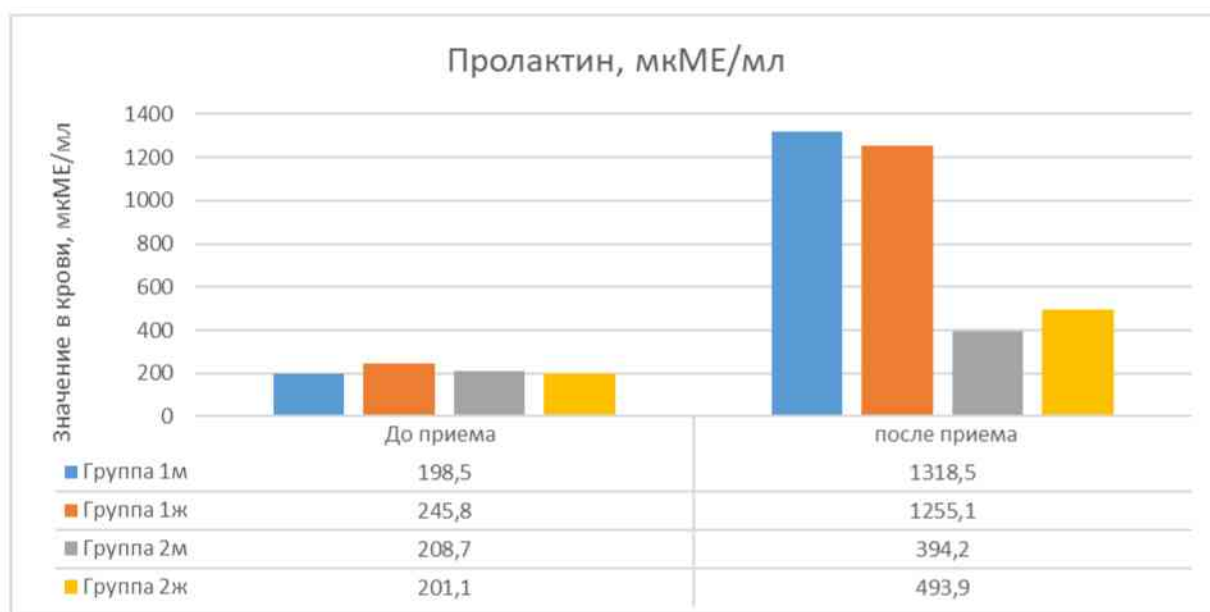


Рисунок 6. Средние значения пролактина в группах

У пациентов, входящих в 1 группу среднее изменение пролактина = 1065 мкМЕ/мл, минимальное изменение - 1669 мкМЕ/мл, максимальное изменение 6047 мкМЕ/мл.

При этом, у мужчин, входящих в 1 группу среднее изменение = 1121 мкМЕ/мл, минимальное изменение - 2370 мкМЕ/мл, максимальное изменение 6047 мкМЕ/мл.

У женщин, входящих в 1 группу среднее изменение = 1009 мкМЕ/мл, минимальное изменение - 1497 мкМЕ/мл, максимальное изменение 2377 мкМЕ/мл.

У пациентов, входящих во 2 группу среднее изменение пролактина = 239 мкМЕ/мл, минимальное изменение - 287 мкМЕ/мл, максимальное изменение 447 мкМЕ/мл.

При этом, у мужчин, входящих во 2 группу среднее изменение = 186 мкМЕ/мл, минимальное изменение - 247 мкМЕ/мл, максимальное изменение 289 мкМЕ/мл.

У женщин, входящих во 2 группу среднее изменение = 293 мкМЕ/мл, минимальное изменение - 357 мкМЕ/мл, максимальное изменение 447 мкМЕ/мл.

При сравнении 1 и 2 групп (все подгруппы $n_1=n_2=20$) по изменению значений пролактина, получены статистически значимые, достоверные отличия (критерий Манна-Уитни $U=7,0$; $U_{кр}=127$; p -уровень=0,0000).

Это значит, что, хотя изменение происходит во всех группах, выражено оно в разной степени. Для большей наглядности построена Диаграмма размаха изменения концентрации пролактина в группах лечения (рисунок 7).

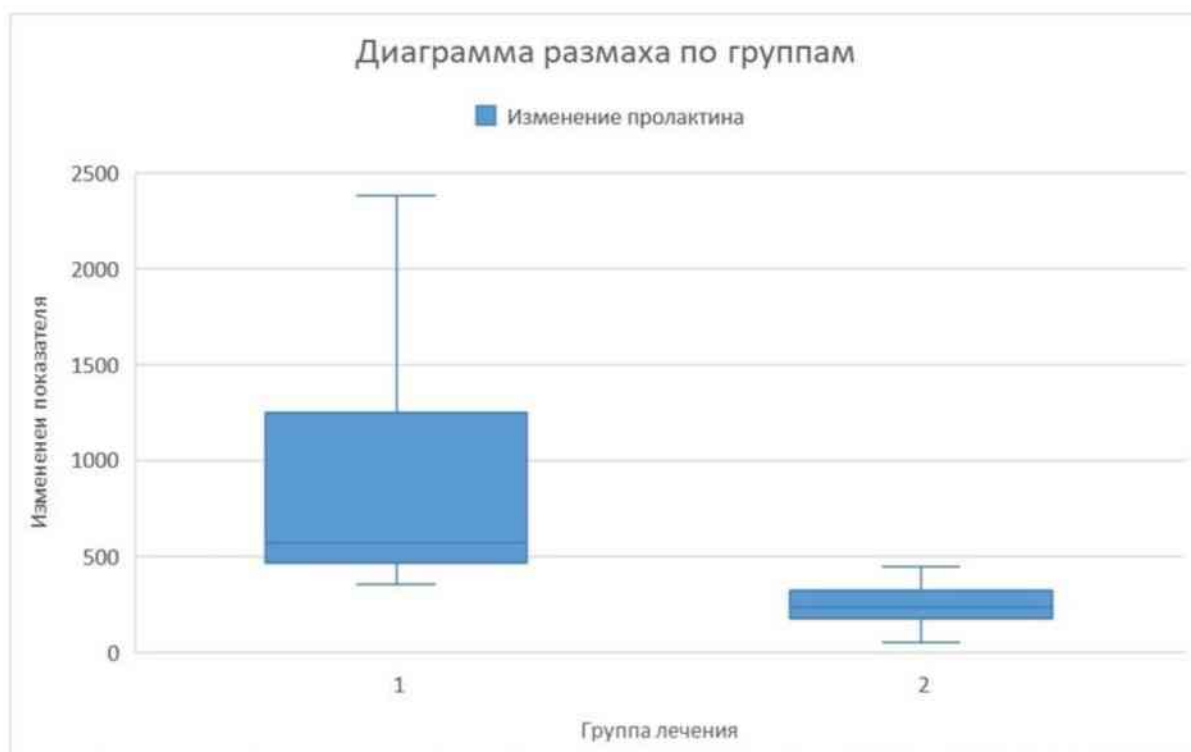


Рисунок 7. Размах изменения концентрации пролактина в группах лечения

Как видно из диаграммы, наиболее подвержены изменению концентрации пролактина пациенты 1 группы, принимающие в качестве терапии препарат галоперидол.

Также была проверена влияет ли пол на силу изменения пролактина внутри групп.

При сравнении изменения пролактина в зависимости от пола пациента, среди лиц, принимающих галоперидол, не выявлено статистически значимых отличий сравниваемых групп (критерий Манна-Уитни $U=34$; p -уровень=0,24). То есть, при приеме галоперидола изменение пролактина происходит у мужчин и у женщин в равной степени (рисунок 8).

При сравнении изменения пролактина у мужчин, принимающих клозапин, с изменением пролактина у женщин, принимающих клозапин, получены статистически значимые, достоверные отличия (критерий Манна-Уитни $U=22.5$; p -уровень=0,04). Отличия проиллюстрированы на диаграмме размаха (рисунок 9).

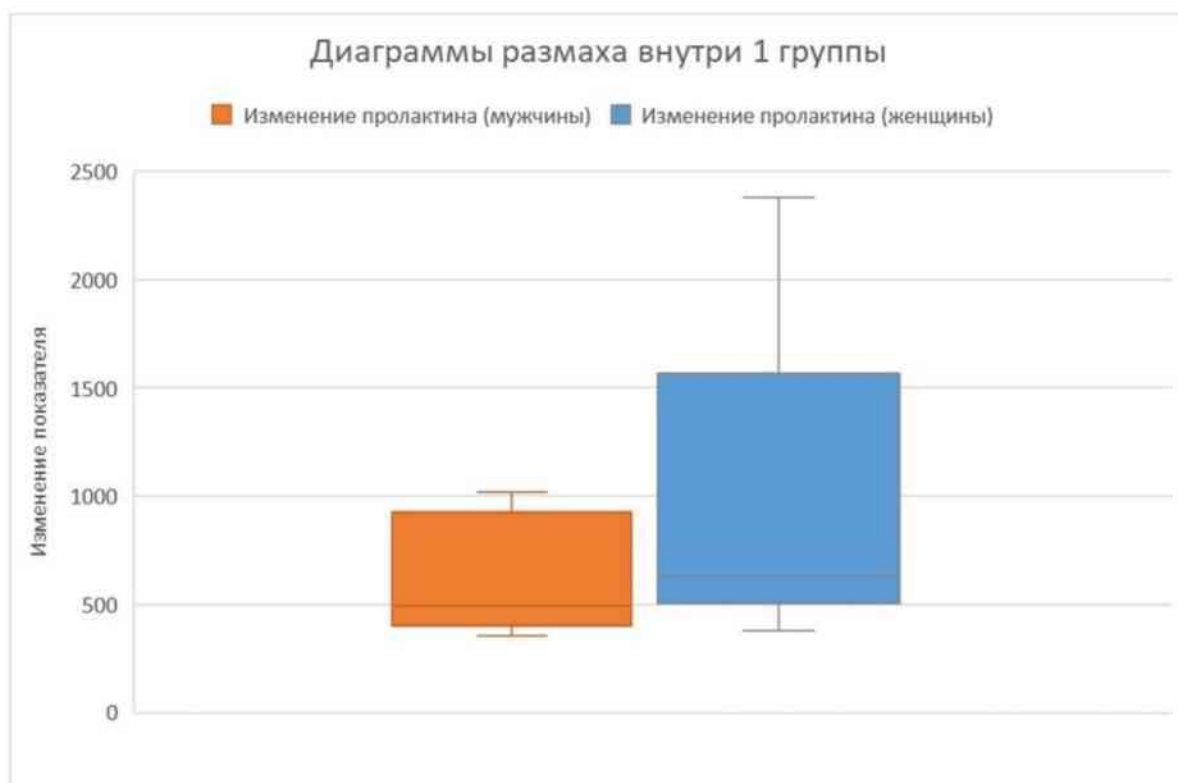


*Рисунок 8. Размах изменения пролактина в зависимости от пола
внутри первой группы лечения*

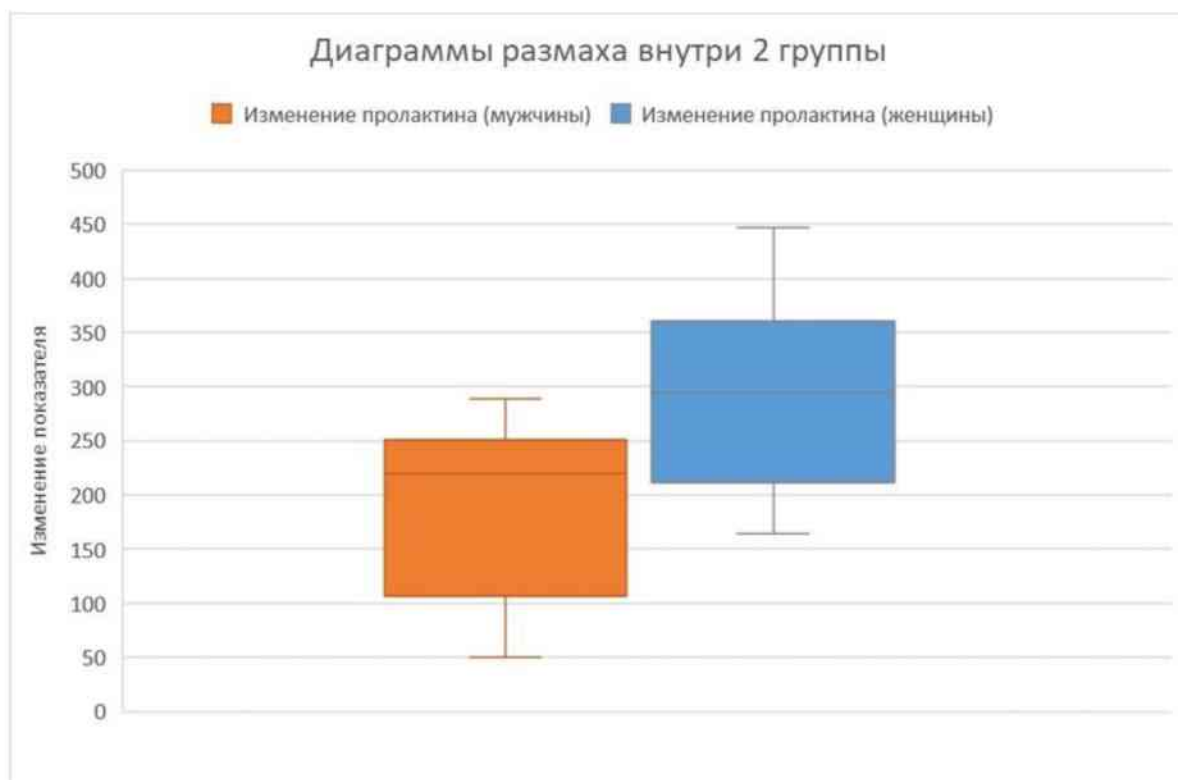


*Рисунок 9. Размах изменения пролактина в зависимости от пола внутри
второй группы лечения*

Рост уровня пролактина обусловлен воздействием принимаемых пациентами препаратов на гипоталамо-гипофизарно-гонадальную систему, отвечающую за регуляцию уровня пролактина в организме. Как известно из литературных источников, антипсихотики прямо влияют на допаминовые рецепторы в гипоталамусе, что приводит к повышенной секреции пролактина гипофизом.

Данное состояние сопровождается клиническими проявлениями у обоих полов. У женщин наиболее распространены такие проявления как: отсутствие менструации, выделение молока из груди, сексуальные дисфункции. У мужчин обычно происходит снижение полового влечения, потеря эрекции, увеличение молочных желез. Помимо этого, вне зависимости от пола, повышенный уровень пролактина может вызывать снижение плотности костной ткани.

На основе вышеописанного можно сделать следующие выводы:

1. Прием галоперидола вызывает сильное изменение значений пролактина, до значений, намного превосходящих референтный интервал. При этом мужчины и женщины в равной степени подвержены увеличению уровня пролактина при приеме галоперидола.

2. Прием клозапина также вызывает рост уровня пролактина в крови, но этот рост не так ярко выражен, уровень пролактина остается в пределах референтного интервала или незначительно превышает его. Рост уровня пролактина при приеме клозапина более выражен у женщин, нежели у мужчин.

3. При лечении психиатрических больных есть необходимость исследовать уровень пролактина в крови для выявления влияния антипсихотиков на гипоталамо-гипофизарно-гонадальную систему. Также при необходимости следует проводить консультации эндокринолога, а также корректировку дозы или замену препарата. При повышении пролактина

можно проводить замену галоперидола на клозапин, так как у последний в меньшей степени влияет на уровень пролактина в крови.

3.2 Результаты исследований креатинина в крови

Среднее значение креатинина до приема препаратов в первой группе $74,3 \pm 2,8$ (12,7), минимум 54,7, максимум 84,1. Среднее значение креатинина до приема препаратов среди женщин, входящих в первую группу $67,4 \pm 2,7$ (8,7), минимум 54,7, максимум 84,1. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала. Среднее значение креатинина до приема препаратов среди мужчин, входящих в первую группу $81,3 \pm 3,9$ (12,5), минимум 63,7, максимум 100,4. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение креатинина до приема препаратов во второй группе $69,5 \pm 2,1$ (9,6), минимум 51,7, максимум 88,10. Среднее значение креатинина до приема препаратов среди женщин, входящих во вторую группу $68,3 \pm 3,4$ (10,7), минимум 51,70, максимум 88,10. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала. Среднее значение креатинина до приема препаратов среди мужчин, входящих во вторую группу $70,8 \pm 2,7$ (8,7), минимум 57,80, максимум 87,70. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение креатинина после приема препаратов в первой группе $113,9 \pm 5,2$ (23), минимум 63,9, максимум 147,0. Среднее значение креатинина после приема препаратов среди женщин, входящих в первую группу $101,6 \pm 6,7$ (21,3), минимум 63,9, максимум 135,2. Среднее значение выходит за пределы референтного интервала. Среднее значение креатинина после приема препаратов среди мужчин, входящих в первую группу $126,3 \pm 5,7$ (18,0), минимум 97,3, максимум 147,0. Среднее значение выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение креатинина после приема препаратов во второй группе $89,4 \pm 4,1$ (18,2), минимум 60,20, максимум 130,0. Среднее значение креатинина после приема препаратов среди женщин, входящих во вторую группу $80,5 \pm 4,3$ (13,5), минимум 60,2, максимум 104,1. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала. Среднее значение креатинина после приема препаратов среди мужчин, входящих во вторую группу $98,3 \pm 5,8$ (18,5), минимум 76,50, максимум 130,00. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Различия средних значений до и после приема препаратов и внутри групп проиллюстрированы на рисунках 10 и 11.

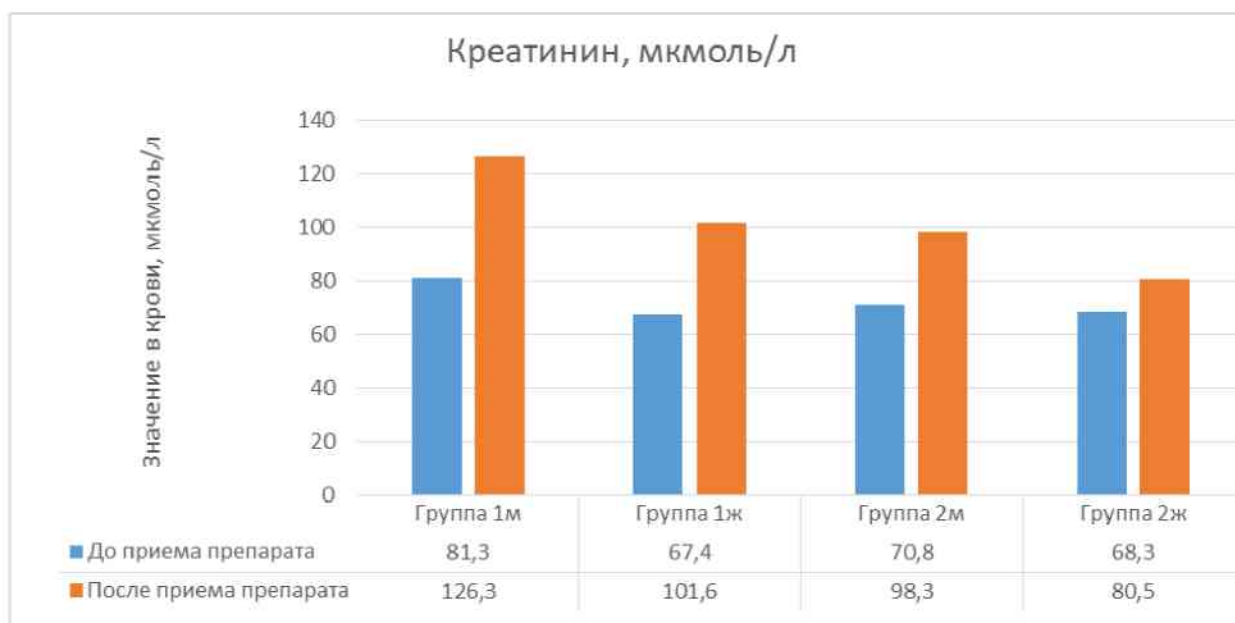


Рисунок 10. Средние значения креатинина до и после приема препаратов

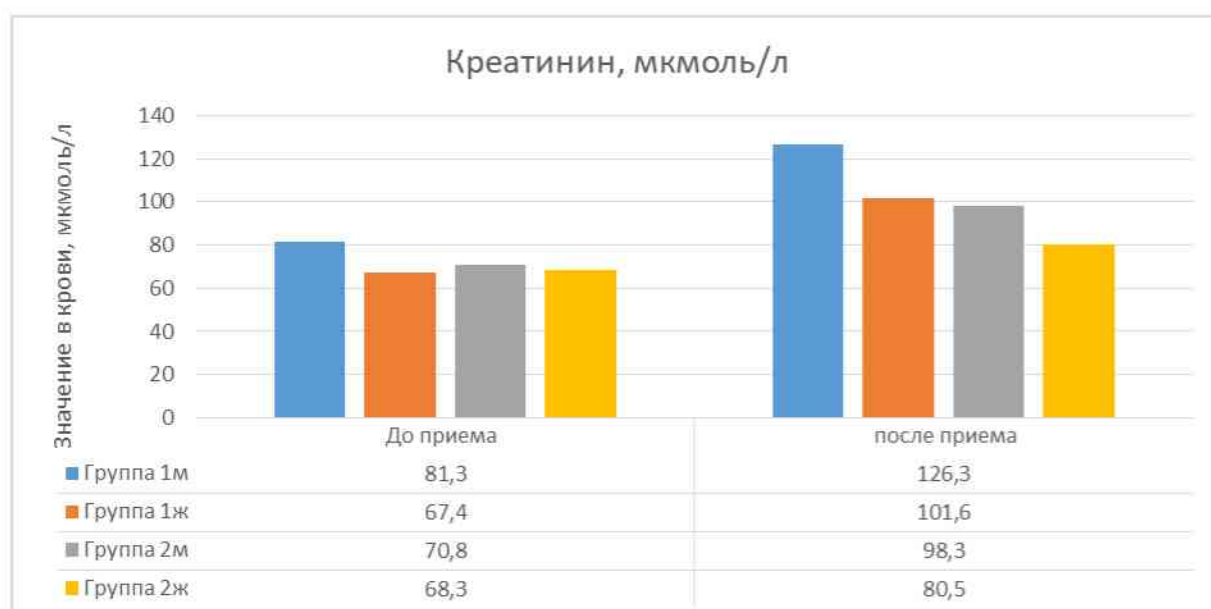


Рисунок 11. Средние значения креатинина в группах сравнения

Сравнение значений креатинина до терапии и после терапии показало, что во всех сравниваемых группах и подгруппах существуют достоверные, статистически значимые (при уровне значимости 0,05) различия показателя. В таблице 3 приведены значения критерия Уилкоксона в разных комбинациях групп и подгрупп по показателю креатинина.

Таблица 3 – Значение критерия Уилкоксона для креатинина

Группа лечения	Подгруппа (пол)	Число наблюдений	T	Z	p-уровень
1	ж	10	0,00000	2,80	0,005
1	м	10	0,00000	2,80	0,005
1	м+ж	20	0,00000	3,92	0,000
2	ж	10	8,00000	1,99	0,047
2	м	10	0,00000	2,80	0,005
2	м+ж	20	11,0000	3,51	0,000

По значениям критерия Уилкоксона и описательной статистике делаем вывод, что прием препаратов в обеих группах влияет на уровень креатинина в крови, повышая его.

У пациентов, входящих в 1 группу среднее изменение креатинина = 40 мкмоль/л, минимальное изменение - 49 мкмоль/л, максимальное изменение 77 мкмоль/л. При этом, у мужчин, входящих в 1 группу среднее изменение = 45

мкмоль/л, минимальное изменение - 58 мкмоль/л, максимальное изменение 77 мкмоль/л. У женщин, входящих в 1 группу среднее изменение = 34 мкмоль/л, минимальное изменение - 49 мкмоль/л, максимальное изменение 73 мкмоль/л.

У пациентов, входящих во 2 группу среднее изменение креатинина = 20 мкмоль/л, минимальное изменение - 28 мкмоль/л, максимальное изменение 52 мкмоль/л. При этом, у мужчин, входящих во 2 группу среднее изменение = 28 мкмоль/л, минимальное изменение - 39 мкмоль/л, максимальное изменение 52 мкмоль/л. У женщин, входящих во 2 группу среднее изменение = 12 мкмоль/л, минимальное изменение - 23 мкмоль/л, максимальное изменение 31 мкмоль/л

При сравнении двух групп лечения ($n_1=20$; $n_2=20$) по изменению значений креатинина, получены статистически значимые, достоверные отличия (критерий Манна-Уитни $U=91$; $U_{кр}=127$; $p\text{-уровень}=0,0033$).

Таким образом, можно сказать, что повышение уровня креатинина происходит интенсивнее в первой группе (рис. 12).

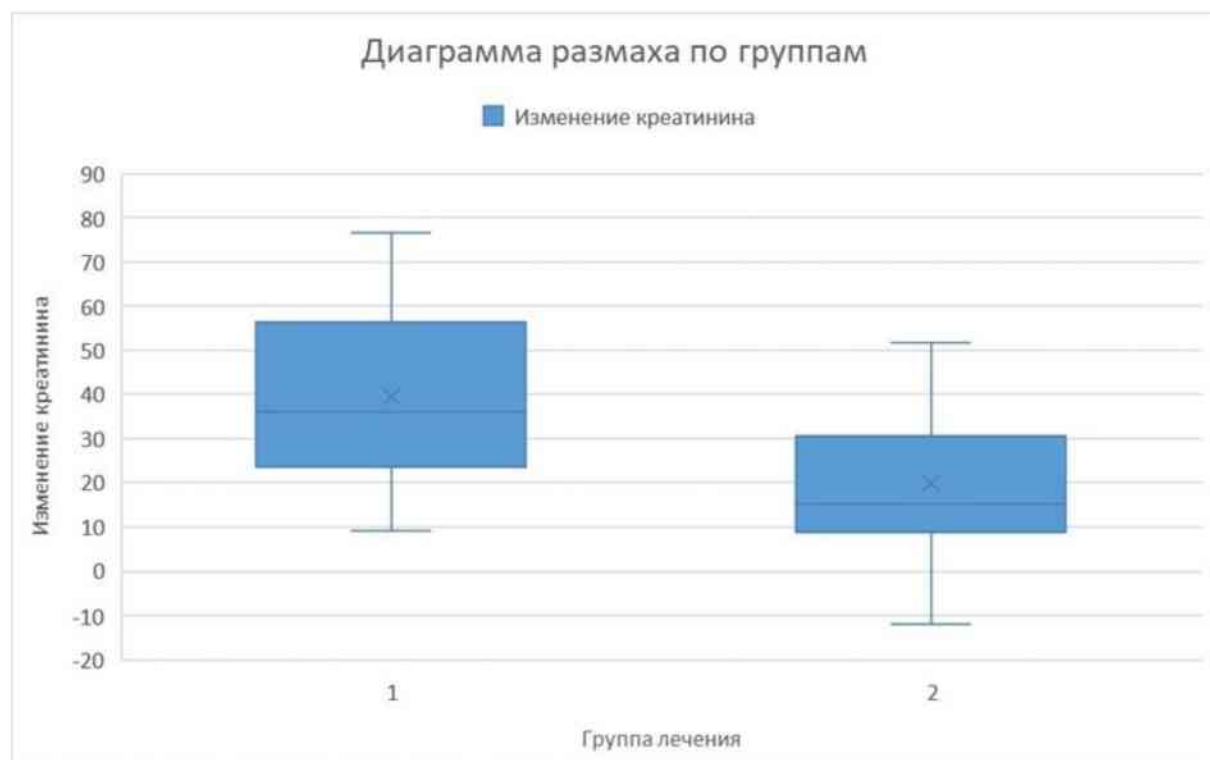


Рисунок 12. Диаграмма размаха изменения креатинина в группах лечения

При сравнении изменения пролактина внутри групп в зависимости от пола пациента получены следующие результаты: в 1 группе нет статистически значимых различий в изменении уровня креатинина среди мужчин и женщин (критерий Манна-Уитни $U=32$; $U_{кр}=23$; $p\text{-уровень}=0,186$); во 2 группе также нет статистически значимых различий в изменении уровня креатинина в зависимости от пола (критерий Манна-Уитни $U=25$; $U_{кр}=23$; $p\text{-уровень}=0,064$).

Результаты представлены на рисунках 13 и 14.

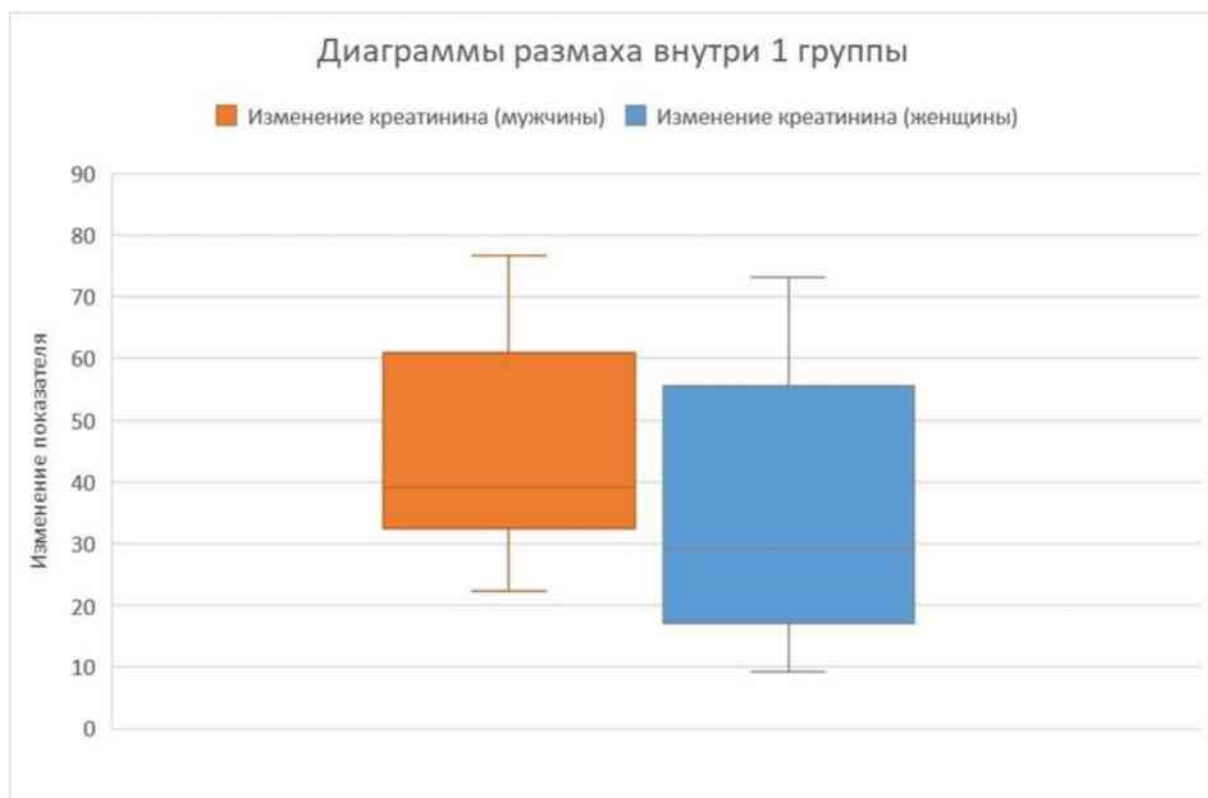


Рисунок 13. Размах изменения креатинина в зависимости от пола внутри группы 1

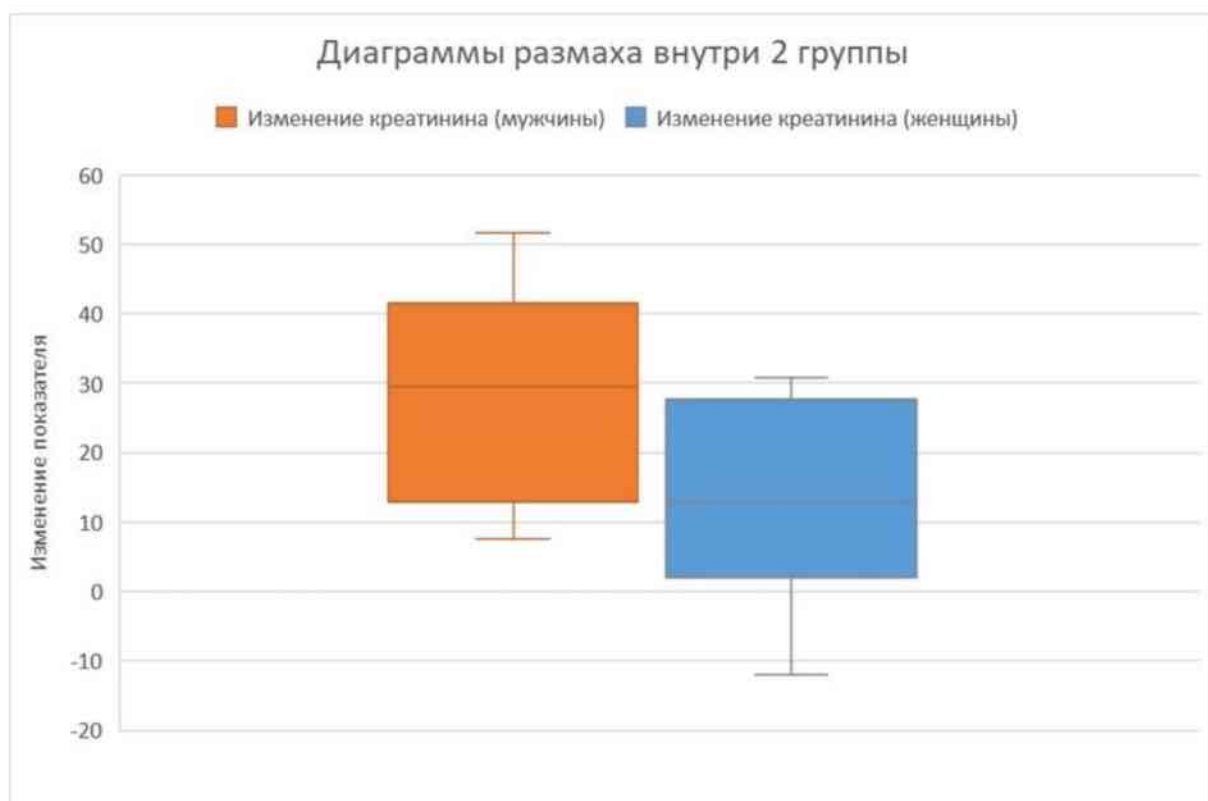


Рисунок 14 – Размах изменения креатинина в зависимости от пола внутри группы 2

Таким образом, можно сделать вывод, что прием галоперидола и клозапина у пациентов психиатрических отделений приводит к изменению уровня креатинина в крови. При этом галоперидол оказывает более выраженное влияние на функции почек, что подтверждается его большим влиянием на уровень креатинина по сравнению с клозапином. При этом значения креатинина при приеме клозапина остаются в пределах референтного интервала, что может указывать на более безопасное воздействие данного препарата на почечную функцию. Важно отметить, что изменение уровня креатинина в крови не зависит от пола пациента при приеме обоих препаратов.

Таким образом, выбор между галоперидолом и клозапином, возможно, должен основываться не только на их эффективности в лечении, но и на их влиянии на функции почек пациента.

3.3 Результаты исследований щелочной фосфатазы

Среднее значение щелочной фосфатазы до приема препаратов в первой группе $83,4 \pm 5,2$ (23,4), минимум 55, максимум 137.

Среднее значение щелочной фосфатазы до приема препаратов среди мужчин, входящих в первую группу $97,2 \pm 7,3$ (23), минимум 67, максимум 137. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение щелочной фосфатазы до приема препаратов среди женщин, входящих в первую группу $69,5 \pm 4,5$ (14,3), минимум 55, максимум 96. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение щелочной фосфатазы после приема препаратов в первой группе $86,7 \pm 5,1$ (22,8), минимум 59, максимум 140.

Среднее значение щелочной фосфатазы после приема препаратов среди мужчин, входящих в первую группу $96,2 \pm 8$ (25,2), минимум 71, максимум 140. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение щелочной фосфатазы после приема препаратов среди женщин, входящих в первую группу $77,2 \pm 5,2$ (16,3), минимум 59, максимум 110. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение щелочной фосфатазы до приема препаратов во второй группе $78,7 \pm 3,5$ (15,9), минимум 57, максимум 110.

Среднее значение щелочной фосфатазы до приема препаратов среди мужчин, входящих во вторую группу $87,7 \pm 4,2$ (13,3), минимум 69, максимум 110. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение щелочной фосфатазы до приема препаратов среди женщин, входящих во вторую группу $69,6 \pm 4,2$ (13,2), минимум 57, максимум 97. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение щелочной фосфатазы после приема препаратов во второй группе $87,2 \pm 3,6$ (16,0), минимум 63, максимум 115.

Среднее значение щелочной фосфатазы после приема препаратов среди мужчин, входящих во вторую группу $94,9 \pm 4,9$ (15,5), минимум 69, максимум 115. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение щелочной фосфатазы после приема препаратов среди женщин, входящих во вторую группу $79,5 \pm 4,1$ (13,0), минимум 63, максимум 103. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Средние значения щелочной фосфатазы до и после приема препаратов и внутри групп проиллюстрированы на рисунках 15 и 16.

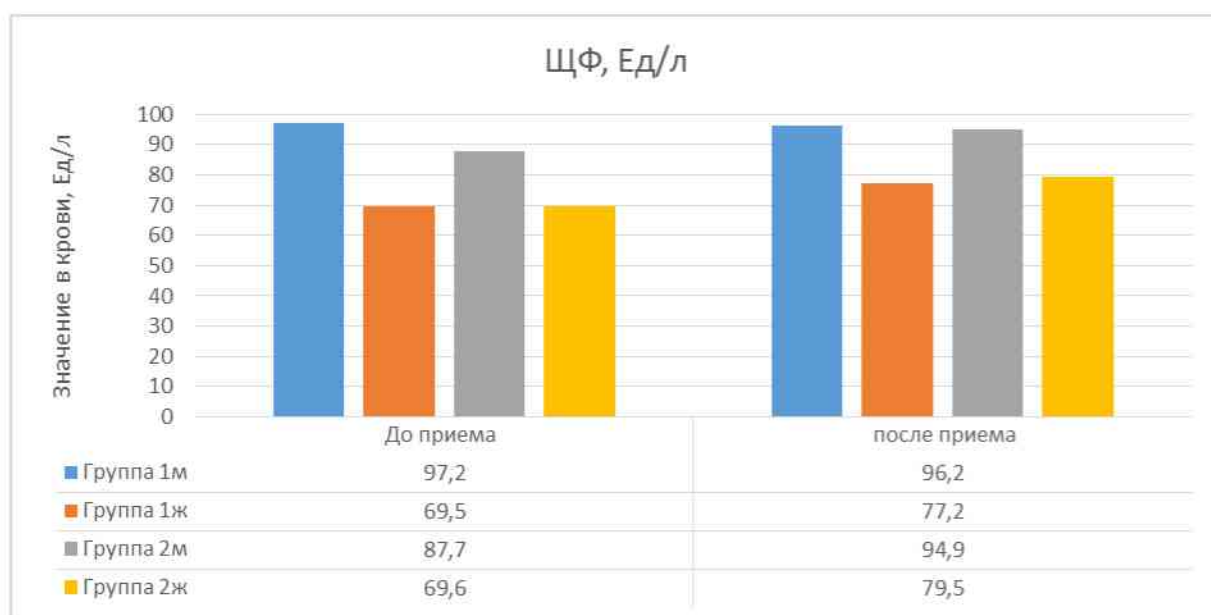


Рисунок 15. Средние значения щелочной фосфатазы в группах сравнения

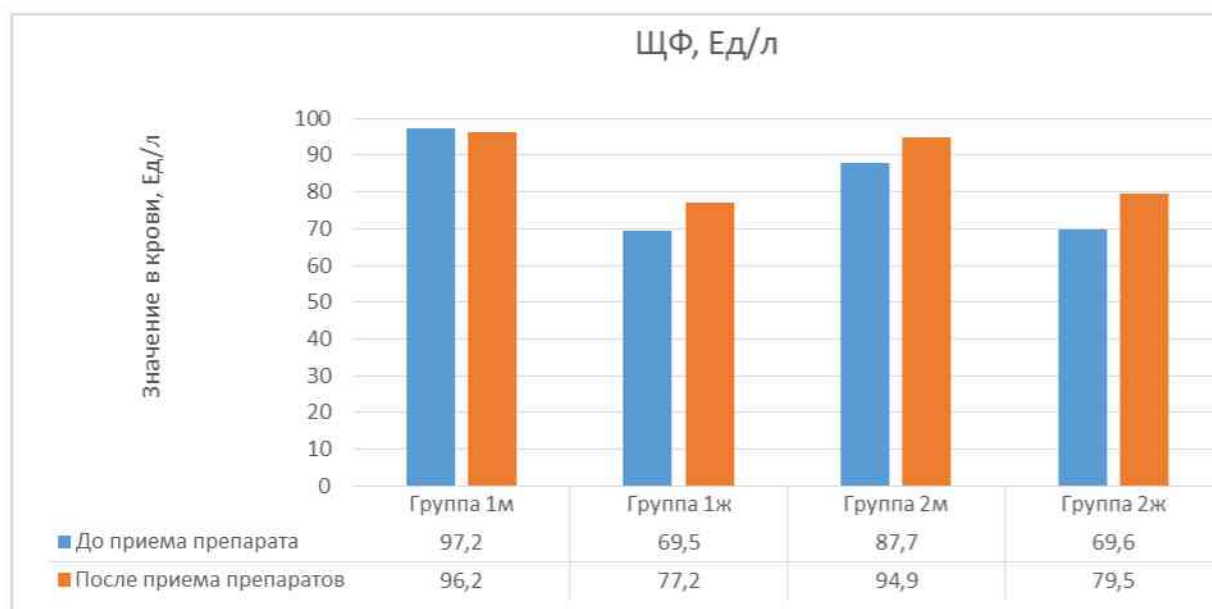


Рисунок 16. Средние значения щелочной фосфатазы до и после приема препаратов

При сравнении значений щелочной фосфатазы до приема препаратов и на момент выписки получены следующие результаты:

- выявлены статистически значимые различия в значениях щелочной фосфатазы у женщин, входящих в первую группу (критерий Уилкоксона $T=7$; $T_{кр}=10$; $p\text{-уровень}=0,037$);
- выявлены статистически значимые различия в значениях щелочной фосфатазы у женщин, входящих во вторую группу (критерий Уилкоксона $T=0$; $T_{кр}=10$; $p\text{-уровень}=0,005$);
- выявлены статистически значимые различия в значениях щелочной фосфатазы у пациентов, входящих во вторую группу (критерий Уилкоксона $T=20$; $T_{кр}=60$; $p\text{-уровень}=0,001$);
- в остальных группах и подгруппах статистически значимых различий не выявлено.

Так как среди мужчин, вошедших во вторую группу не выявлено изменений уровня щелочной фосфатазы, выявление статистически значимых различий в целом по второй группе, наиболее вероятно, обусловлено изменением щелочной фосфатазы у женщин.

Значения критерия Уилкоксона приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Значение критерия Уилкоксона для щелочной фосфатазы

Группа лечения	Подгруппа (пол)	Число наблюдений	T	Z		p-уровень
1	ж	10	7	2,09		0,037
1	м	10	23,5	0,41		0,683
1	м+ж	20	72	1,25		0,211
2	ж	10	0	2,80		0,005
2	м	10	10	1,78		0,074
2	м+ж	20	19	3,21		0,001

У пациентов, входящих в 1 группу среднее изменение щелочной фосфатазы = 3 Ед/л, минимальное изменение - 10 Ед/л, максимальное изменение 30 Ед/л.

При этом, у мужчин, входящих в 1 группу среднее изменение = -1 Ед/л, минимальное изменение - 10 Ед/л, максимальное изменение 30 Ед/л.

У женщин, входящих в 1 группу среднее изменение = 8 Ед/л, минимальное изменение - 15 Ед/л, максимальное изменение 25 Ед/л.

У пациентов, входящих во 2 группу среднее изменение щелочной фосфатазы = 9 Ед/л, минимальное изменение - 13 Ед/л, максимальное изменение 21 Ед/л.

При этом, у мужчин, входящих во 2 группу среднее изменение = 7 Ед/л, минимальное изменение - 16 Ед/л, максимальное изменение 21 Ед/л.

У женщин, входящих во 2 группу среднее изменение = 10 Ед/л, минимальное изменение - 13 Ед/л, максимальное изменение 17 Ед/л.

При сравнении изменения щелочной фосфатазы у женщин 1 и 2 групп получили значение критерия Манна-Уитни $U=39$ с p -уровнем=0,43; что больше чем критическое значение критерия 23 и уровень значимости 0,05 – нет статистической значимости различий в сравниваемых группах (рис.17).

Хотя изменение происходят в подгруппах женщин в 1 и 2 группах лечения, статистической связи с действием принимаемых препаратов в данном исследовании не выявлено.

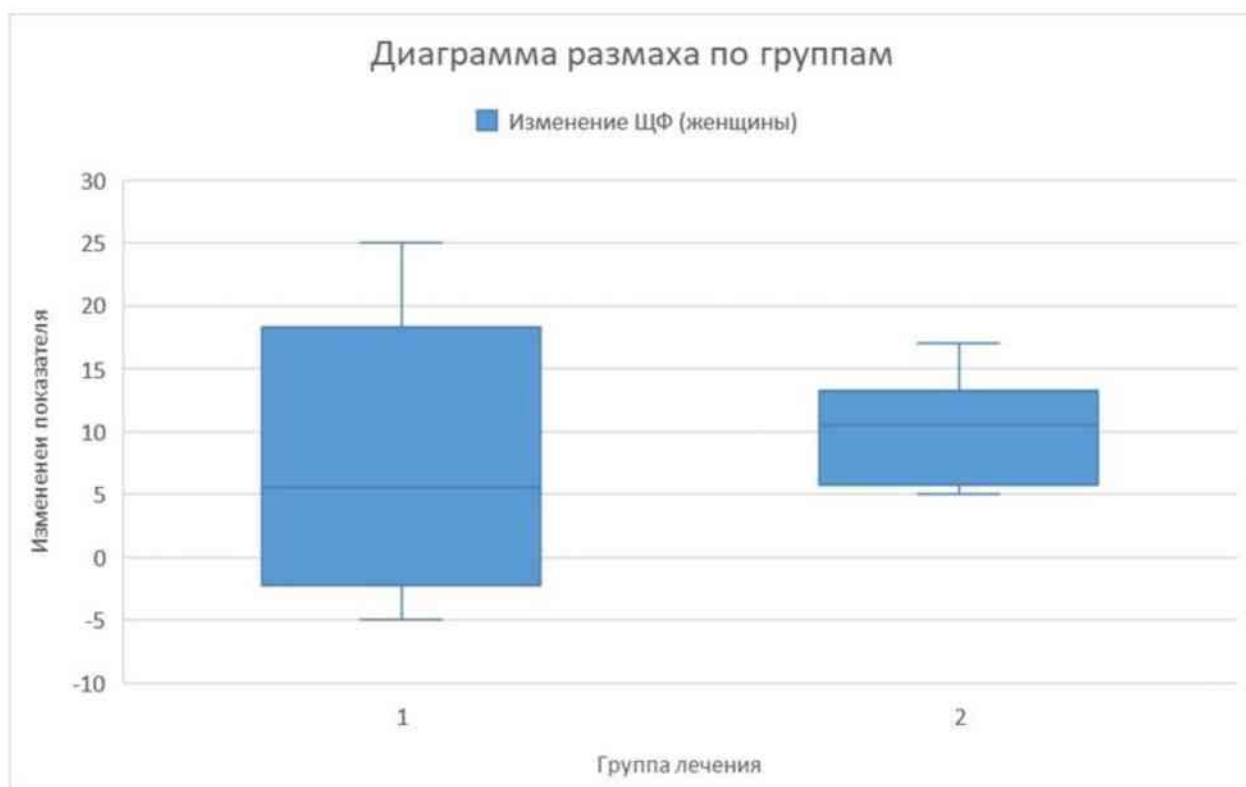


Рисунок 17. Диаграмма размаха изменения щелочной фосфатазы у женщин 1 и 2 групп

Из проведенного исследования можно сделать вывод, что изменения уровня щелочной фосфатазы являются значимыми среди женщин, принимавших препараты, в то время как у мужчин эти изменения не выявлены. Это говорит о том, что реакция на препараты может быть индивидуальной и зависеть от пола пациентов. Возможно, это связано с биологическими особенностями женского организма, которые могут влиять на метаболизм препаратов.

Также следует отметить, что у женщин первой и второй групп не выявлено статистически значимых различий в изменении уровня щелочной фосфатазы при приеме галоперидола и клозапина. Это может означать, что эти препараты воздействуют на организм женщин схожим образом, не вызывая значительных различий в биохимических показателях.

3.4 Результаты исследований аланинаминотрансферазы

Среднее значение аланинаминотрансферазы до приема препаратов в первой группе $42,1 \pm 4,2$ (18,7), минимум 12, максимум 87. Среднее значение аланинаминотрансферазы до приема препаратов среди мужчин, входящих в первую группу $36,5 \pm 5,1$ (16,1), минимум 12, максимум 64. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала. Среднее значение аланинаминотрансферазы до приема препаратов среди женщин, входящих в первую группу $47,7 \pm 6,4$ (20,3), минимум 25, максимум 87. Среднее значение выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение аланинаминотрансферазы после приема препаратов в первой группе $68,4 \pm 7,6$ (33,9), минимум 27, максимум 167. Среднее значение аланинаминотрансферазы после приема препаратов среди мужчин, входящих в первую группу $65,1 \pm 6,3$ (20), минимум 44, максимум 110. Среднее значение сильно превышает верхнюю границу референтного интервала. Среднее значение аланинаминотрансферазы после приема препаратов среди женщин, входящих в первую группу $71,6 \pm 14,1$ (44,7), минимум 27, максимум 167. Среднее значение сильно превышает верхнюю границу референтного интервала.

Среднее значение аланинаминотрансферазы до приема препаратов во второй группе $32,1 \pm 1,9$ (8,4), минимум 21, максимум 53. Среднее значение аланинаминотрансферазы до приема препаратов среди мужчин, входящих во вторую группу $31,7 \pm 2,5$ (7,9), минимум 23, максимум 41. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала. Среднее значение аланинаминотрансферазы до приема препаратов среди женщин, входящих во вторую группу $32,5 \pm 3,0$ (9,3), минимум 21, максимум 53. Среднее значение не выходит за пределы референтного интервала.

Среднее значение аланинаминотрансферазы после приема препаратов во второй группе $44,4 \pm 1,8$ (7,9), минимум 35, максимум 59. Среднее значение

аланинаминотрансферазы после приема препаратов среди мужчин, входящих во вторую группу $45,1 \pm 2,5$ (7,8), минимум 35, максимум 58. Среднее значение превышает верхнюю границу референтного интервала. Среднее значение аланинаминотрансферазы после приема препаратов среди женщин, входящих во вторую группу $43,7 \pm 2,6$ (8,3), минимум 35, максимум 59. Среднее значение превышает верхнюю границу референтного интервала.

На основе описательной статистики и значений критерия Уилкоксона можно сказать, что прием лекарственного препарата галоперидол влияет на активность АЛТ в крови, вызывая ее повышение у мужчин и у женщин. Прием клозапина также вызывает увеличение значения показателя АЛТ у мужчин и у женщин.

Значения критерия Уилкоксона по показателю АЛТ представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Значение критерия Уилкоксона для АЛТ

Группа лечения	Подгруппа (пол)	Число наблюдений	T	Z	p-уровень
1	ж	10	2	2,60	0,009
1	м	10	3	3,83	0,000
1	м+ж	20	0	2,80	0,005
2	ж	10	0	2,80	0,005
2	м	10	1	2,70	0,007
2	м+ж	20	1	3,88	0,000

У пациентов, входящих в 1 группу среднее изменение АЛТ = 26 Ед/л, минимальное изменение - 36 Ед/л, максимальное изменение 80 Ед/л. При этом, у мужчин, входящих в 1 группу среднее изменение АЛТ = 29 Ед/л, минимальное изменение - 37 Ед/л, максимальное изменение 46 Ед/л. У женщин, входящих в 1 группу среднее изменение АЛТ= 24 Ед/л, минимальное изменение - 43 Ед/л, максимальное изменение 80 Ед/л

У пациентов, входящих во 2 группу среднее изменение АЛТ = 12 Ед/л, минимальное изменение - 16 Ед/л, максимальное изменение 24 Ед/л. При этом, у мужчин, входящих во 2 группу среднее изменение АЛТ = 13 Ед/л,

минимальное изменение - 19 Ед/л, максимальное изменение 24 Ед/л. У женщин, входящих во 2 группу среднее изменение АЛТ = 11 Ед/л, минимальное изменение - 16 Ед/л, максимальное изменение 24 Ед/л

При сравнении двух групп лечения ($n_1=20$; $n_2=20$) по изменению значений АЛТ, получены статистически значимые, достоверные отличия (критерий Манна-Уитни $U=106$; $U_{кр}=127$; $p\text{-уровень}=0,0114$).

Это значит, что, хотя изменение происходит во всех группах, выражено оно в разной степени (рис. 18).

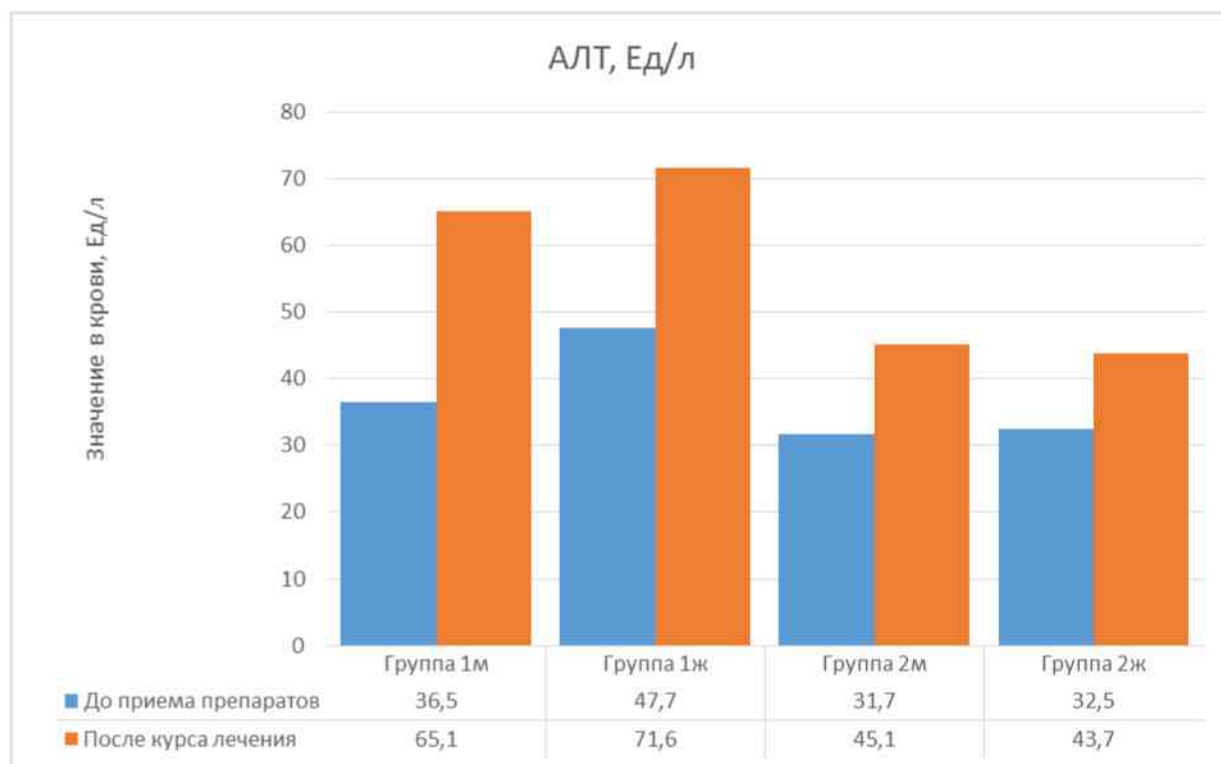


Рисунок 18. Средние значения АЛТ до и после приема препаратов

Как видно из диаграммы, наиболее подвержены изменению концентрации АЛТ пациенты первой группы, принимающие в качестве терапии галоперидол.

При сравнении изменения пролактина внутри групп в зависимости от пола пациента получены следующие результаты: в первой группе не выявлено статистически значимых отличий сравниваемых групп (критерий Манна-Уитни $U=32$; $U_{кр}=23$; $p\text{-уровень}=0,21$); во 2 группе не выявлено статистически

значимых отличий сравниваемых групп (критерий Манна-Уитни $U=25$; $U_{кр}=23$; $p\text{-уровень}=0,064$).

Результаты анализа показали, что прием лекарственных препаратов пациентами психиатрических отделений влияет на функции печени как у мужчин, так и у женщин, хотя степень изменения может отличаться. Стоит отметить, что при приеме галоперидола изменение активности происходит более выражено (о чем свидетельствует существенное повышение активности АЛТ), в то время как клозапин, хотя и вызывает повышение показателя, но в меньшей степени, что может быть обусловлено различиями в ответе организма на препараты.

Таким образом, важно учитывать влияние лекарственной терапии на биохимические процессы в организме при планировании лечения пациентов с психиатрическими заболеваниями при более индивидуальном подходе к лечению психиатрических заболеваний.

3.5 Результаты исследований аспартатаминотрансферазы

Среднее значение аспартатаминотрансферазы до приема препаратов в первой группе $28,3 \pm 2$ (9), минимум 14, максимум 42.

Среднее значение аспартатаминотрансферазы до приема препаратов среди мужчин, входящих в первую группу $27,5 \pm 2,9$ (9,1), минимум 14, максимум 41. Среднее значение аспартатаминотрансферазы не выходит за границы референтного интервала.

Среднее значение аспартатаминотрансферазы до приема препаратов среди женщин, входящих в первую группу $29 \pm 2,9$ (9,3), минимум 15, максимум 42. Среднее значение аспартатаминотрансферазы не выходит за границы референтного интервала.

Среднее значение аспартатаминотрансферазы после приема препаратов в первой группе $35,4 \pm 1,7$ (7,4), минимум 23, максимум 51.

Среднее значение аспартатаминотрансферазы после приема препаратов среди мужчин, входящих в первую группу $34,1 \pm 2,3$ (6,9), минимум 23, максимум 41. Среднее значение аспартатаминотрансферазы не выходит за границы референтного интервала.

Среднее значение аспартатаминотрансферазы после приема препаратов среди женщин, входящих в первую группу $36,6 \pm 2,5$ (7,9), минимум 27, максимум 51. Среднее значение аспартатаминотрансферазы выходит за границы референтного интервала.

Среднее значение аспартатаминотрансферазы до приема препаратов во второй группе $29,4 \pm 1,6$ (7,1), минимум 12, максимум 41.

Среднее значение аспартатаминотрансферазы до приема препаратов среди мужчин, входящих во вторую группу $29,8 \pm 1,9$ (6,1), минимум 18, максимум 37. Среднее значение аспартатаминотрансферазы не выходит за границы референтного интервала.

Среднее значение аспартатаминотрансферазы до приема препаратов среди женщин, входящих во вторую группу $28,9 \pm 2,6$ (8,3), минимум 12, максимум 41. Среднее значение аспартатаминотрансферазы не выходит за границы референтного интервала.

Среднее значение аспартатаминотрансферазы после приема препаратов во второй группе $35,7 \pm 1,6$ (7,1), минимум 22, максимум 49.

Среднее значение аспартатаминотрансферазы после приема препаратов среди мужчин, входящих во вторую группу $35,8 \pm 2,2$ (6,9), минимум 22, максимум 42. Среднее значение аспартатаминотрансферазы выходит за границы референтного интервала.

Среднее значение аспартатаминотрансферазы после приема препаратов среди женщин, входящих во вторую группу $35,6 \pm 2,4$ (7,6), минимум 25, максимум 49. Среднее значение аспартатаминотрансферазы выходит за границы референтного интервала.

На основе описательной статистики и значений критерия Уилкоксона можно сказать, что прием лекарственного препарата галоперидол влияет на активность АСТ в крови, вызывая ее повышение у мужчин и у женщин. Прием клозапина вызывает увеличение значения показателя АСТ у мужчин и женщин.

Значения критерия Уилкоксона по показателю АСТ представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Значение критерия Уилкоксона для креатинина

Группа лечения	Подгруппа (пол)	Число наблюдений	T	Z	p-уровень
1	М	10	3,5	10	0,014
1	Ж	10	2,0	10	0,009
1	м+ж	20	9,5	60	0,000
2	М	10	6,0	10	0,028
2	Ж	10	9,0	10	0,059 (>0,05)
2	м+ж	20	28,5	60	0,004

У пациентов, входящих в 1 группу среднее изменение АСТ = 8 Ед/л, минимальное изменение - 11 Ед/л, максимальное изменение 17 Ед/л. При этом, у мужчин, входящих в 1 группу среднее изменение = 8 Ед/л, минимальное изменение - 12 Ед/л, максимальное изменение 17 Ед/л. У женщин, входящих в 1 группу среднее изменение = 8 Ед/л, минимальное изменение - 12 Ед/л, максимальное изменение 17 Ед/л.

У пациентов, входящих во 2 группу среднее изменение АСТ = 6 Ед/л, минимальное изменение - 10 Ед/л, максимальное изменение 24 Ед/л. При этом, у мужчин, входящих во 2 группу среднее изменение = 6 Ед/л, минимальное изменение - 11 Ед/л, максимальное изменение 18 Ед/л. У женщин, входящих во 2 группу среднее изменение = 7 Ед/л, минимальное изменение - 14 Ед/л, максимальное изменение 24 Ед/л.

При сравнении между собой двух групп лечения ($n_1=20$; $n_2=20$) по изменению значений АСТ статистически значимые, достоверные отличия не обнаружены.

Средние значения активности аспаратаминотрансферазы продемонстрированы на рисунке 19.

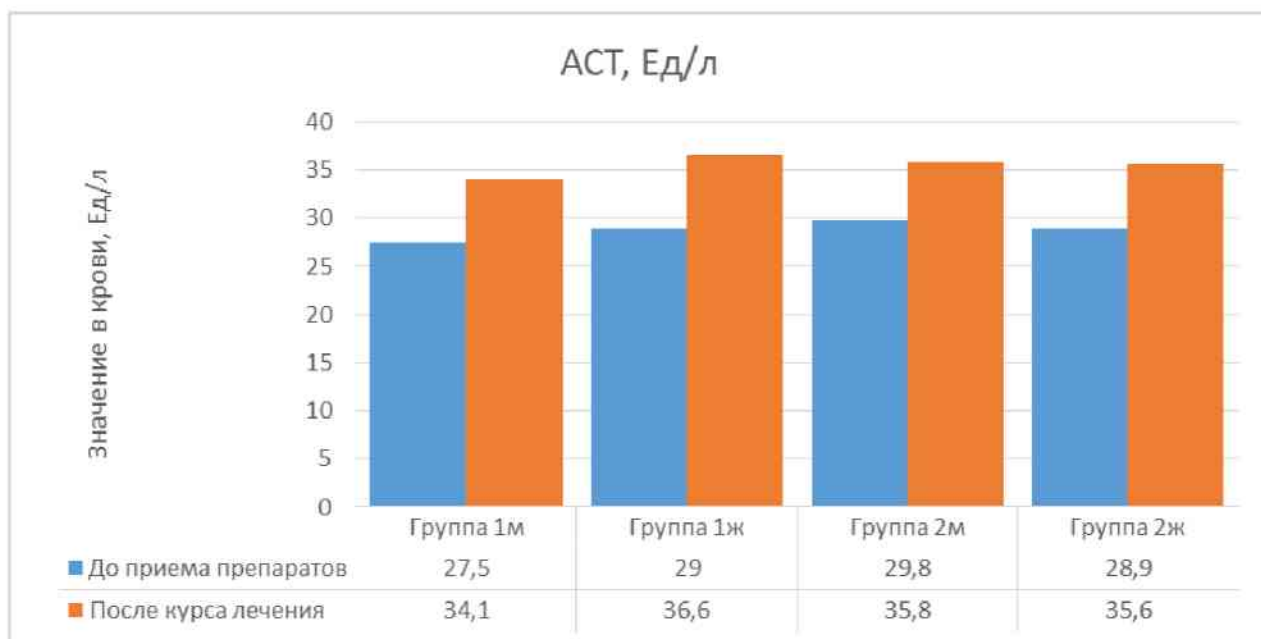


Рисунок 19. Средние значения АСТ до и после приема препаратов

Это значит, что, хотя изменение происходит во всех группах, выражено оно в равной степени у пациентов, принимающих галоперидол и у пациентов, принимающих клозапин.

При сравнении изменения пролактина внутри групп в зависимости от пола пациента получены следующие результаты:

- в первой группе не выявлено статистически значимых отличий сравниваемых групп (критерий Манна-Уитни $U=47,5$; $U_{кр}=23$; $p\text{-уровень}=0,880$).

- во второй группе не выявлено статистически значимых отличий сравниваемых групп (критерий Манна-Уитни $U=46$; $U_{кр}=23$; $p\text{-уровень}=0,406$).

Исходя из выше сказанного, делаем вывод, что обе терапии оказывают сходное влияние на активность аспаратаминотрансферазы в крови пациентов,

вне зависимости от их пола. Данный факт свидетельствует о потенциальном гепатотоксическом эффекте применяемых лекарственных средств (галоперидол и клозапин) и необходимости исследования функции печени у пациентов, получающих данную терапию.

3.6 Результаты исследований активности амилазы

Среднее значение амилазы до приема препаратов среди мужчин, входящих в первую группу $74,3 \pm 3,5$ (11,1), минимум 57, максимум 94. Среднее значение не выходит за границы референтного интервала. Среднее значение амилазы до приема препаратов среди женщин, входящих в первую группу $69 \pm 2,9$ (9,1), минимум 61, максимум 87. Среднее значение не выходит за границы референтного интервала. Среднее значение амилазы до приема препаратов в первой группе $71,7 \pm 2,3$ (10,2), минимум 57, максимум 94.

Среднее значение амилазы после приема препаратов среди мужчин, входящих в первую группу $77 \pm 7,1$ (22,6), минимум 49, максимум 124. Среднее значение не выходит за границы референтного интервала. Среднее значение амилазы после приема препаратов среди женщин, входящих в первую группу $69,8 \pm 3,6$ (11,3), минимум 54, максимум 87. Среднее значение не выходит за границы референтного интервала. Среднее значение амилазы после приема препаратов в первой группе $73,4 \pm 4$ (17,7), минимум 49, максимум 124.

Среднее значение амилазы до приема препаратов во второй группе $69,5 \pm 2,3$ (10,3), минимум 53, максимум 91. Среднее значение амилазы до приема препаратов среди мужчин, входящих во вторую группу $70,5 \pm 3,3$ (10,4), минимум 57, максимум 91. Среднее значение не выходит за границы референтного интервала. Среднее значение амилазы до приема препаратов среди женщин, входящих во вторую группу $68,5 \pm 3,4$ (10,6), минимум 53,

максимум 84. Среднее значение не выходит за границы референтного интервала.

Среднее значение амилазы после приема препаратов во второй группе $71,0 \pm 2,1$ (8,2), минимум 54, максимум 91. Среднее значение амилазы после приема препаратов среди мужчин, входящих во вторую группу $69,9 \pm 3,3$ (10,5), минимум 54, максимум 91. Среднее значение не выходит за границы референтного интервала. Среднее значение амилазы после приема препаратов среди женщин, входящих во вторую группу $72,1 \pm 2,6$ (8,2), минимум 63, максимум 84. Среднее значение не выходит за границы референтного интервала.

Средние значения амилазы до и после приема препаратов и внутри групп представлены на рисунках 20 и 21.

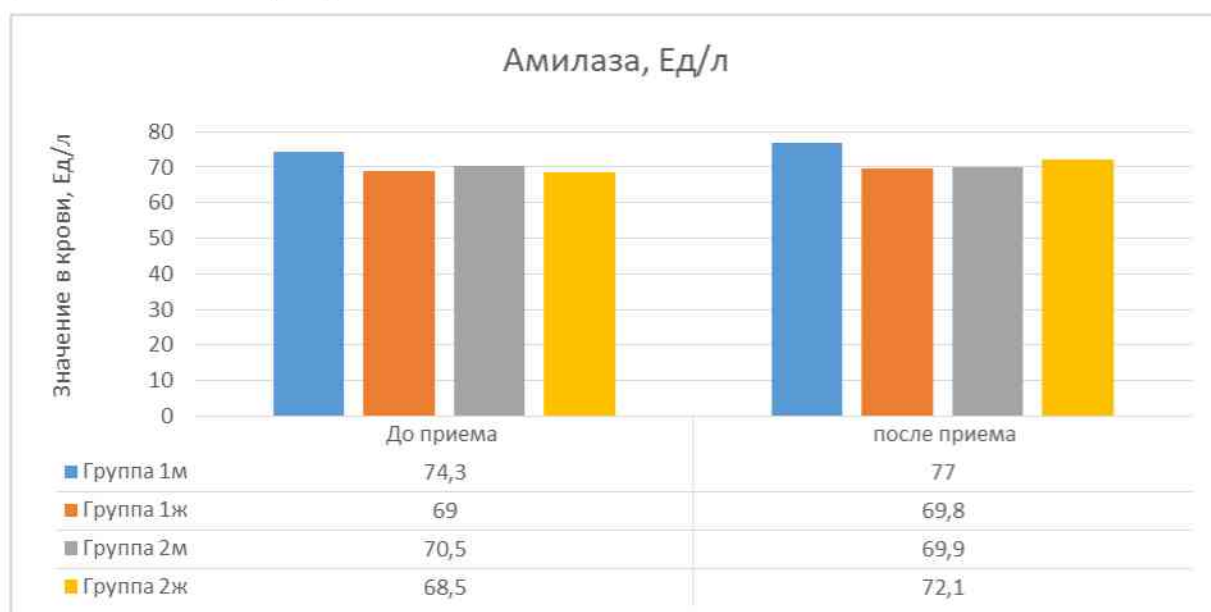


Рисунок 20. Средние значения амилазы в группах сравнения

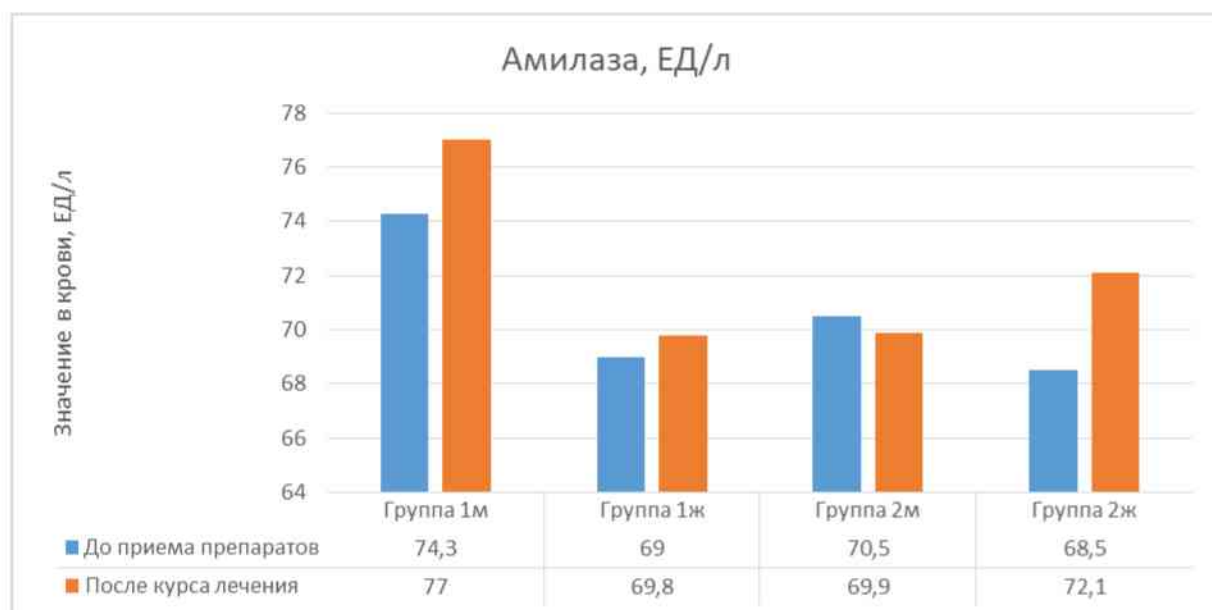


Рисунок 21. Средние значения до и после приема препаратов

Сравнение показателей амилазы у пациентов 1 и 2 групп до терапии и после терапии показало, что достоверных, статистически значимых (при уровне значимости 0,05) различий показателя не выявлено. Значения критерия Уилкоксона отображены в таблице 7.

Таблица 7 – Значение критерия Уилкоксона для амилазы

Группа лечения	Подгруппа (пол)	Число наблюдений	T	Z	p-уровень
1	М	10	22,0	10	0,575
1	Ж	10	25,5	10	0,838
1	м+ж	20	90,5	60	0,588
2	М	10	25,5	10	0,838
2	Ж	10	13,0	10	0,139
2	м+ж	20	82,5	60	0,401

У пациентов, входящих в 1 группу среднее изменение амилазы = 2 ЕД/л, минимальное изменение - 8 ЕД/л, максимальное изменение 30 ЕД/л. При этом, у мужчин, входящих в 1 группу среднее изменение = 3 ЕД/л, минимальное изменение - 12 ЕД/л, максимальное изменение 30 ЕД/л. У

женщин, входящих в 1 группу среднее изменение = 1 Ед/л, минимальное изменение - 11 Ед/л, максимальное изменение 24 Ед/л.

У пациентов, входящих во 2 группу среднее изменение амилазы = 1 Ед/л, минимальное изменение - 5 Ед/л, максимальное изменение 14 Ед/л. При этом, у мужчин, входящих во 2 группу среднее изменение = -1 Ед/л, минимальное изменение - 6 Ед/л, максимальное изменение 13 Ед/л. У женщин, входящих во 2 группу среднее изменение = 4 Ед/л, минимальное изменение - 9 Ед/л, максимальное изменение 14 Ед/л.

Результаты исследования указывают на то, что уровень амилазы в крови пациентов психиатрических отделений не изменяется после прохождения курса терапии. Это свидетельствует о том, что применение препаратов галоперидол и клозапин не оказывает влияния на функционирование поджелудочной железы в отношении производства амилазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполнения магистерской работы был проведен анализ изменений биохимических показателей крови у пациентов, находящихся на лечении в ГБУЗ Областная психиатрическая больница имени К.Р. Евграфова. Проведенное исследование позволило выявить значительные различия в биохимических показателях крови до и после прохождения курса лечения.

Исходя из полученных результатов можно сделать следующие **выводы**:

1) Прием галоперидола сильно влияет на функционирование эндокринной системы. После курса приема препарата у больных отмечается сильное повышение уровня пролактина в крови, обусловленное воздействием препарата на гипоталамо-гипофизарно-гонадальную систему. Прием клозапина также вызывает повышение уровня пролактина в крови, но не так ярко выражен, уровень пролактина остается в пределах референтного интервала или незначительно превышает его. Данный факт должен быть учтен лечащим врачом при выборе препаратов, а также в ходе лечения психиатрических заболеваний, по мере необходимости доза препарата должна быть скорректирована для предотвращения нежелательного действия терапии. При повышении пролактина можно проводить замену галоперидола на клозапин, так как у последний в меньшей степени влияет на уровень пролактина в крови.

2) Прием антипсихотиков в качестве терапии пациентами психиатрических отделений приводит к изменению уровня креатинина в крови. При этом галоперидол оказывает более выраженное влияние на функции почек, что подтверждается его большим влиянием на уровень креатинина по сравнению с клозапином. При этом значения креатинина при приеме клозапина остаются в пределах референтного интервала, что может указывать на более безопасное воздействие данного препарата на почечную

функцию. Важно отметить, что изменение уровня креатинина в крови не зависит от пола пациента при приеме обоих препаратов.

Таким образом, выбор между галоперидолом и клозапином, возможно, должен основываться не только на их эффективности в лечении, но и на их влиянии на функции почек пациента.

3) Также при исследовании было выявлено, что изменения уровня щелочной фосфатазы являются значимыми среди женщин, принимавших препараты, в то время как у мужчин эти изменения не выявлены. Это говорит о том, что реакция на препараты может быть индивидуальной и зависеть от пола пациентов. Возможно, это связано с биологическими особенностями женского организма, которые могут влиять на метаболизм препаратов.

Также следует отметить, что у женщин первой и второй групп не выявлено статистически значимых различий в изменении уровня щелочной фосфатазы при приеме галоперидола и клозапина. Это может означать, что эти препараты воздействуют на организм женщин схожим образом, не вызывая значительных различий в биохимических показателях.

4) Результаты анализа показали, что прием лекарственных препаратов пациентами психиатрических отделений влияет на функции печени. Стоит отметить, что при приеме галоперидола изменения в печени происходят более выражено (о чем свидетельствует существенное повышение активности АЛТ), в то время как клозапин, хотя и вызывает повышение показателя, но в меньшей степени, что может быть обусловлено различиями в ответе организма на препараты.

5) На фоне проводимого лечения происходит увеличение активности АСТ в первой группе (принимающие галоперидол) среди всех подгрупп (и у мужчин, и у женщин) и во второй группе среди мужчин. Однако, статистической связи изменения данного показателя с применяемым препаратом или полом не выявлено.

Обе терапии оказывают сходное влияние на активность аспартатаминотрансферазы в крови пациентов вне зависимости от их пола. Данный факт свидетельствует о потенциальном гепатотоксическом эффекте применяемых лекарственных средств (галоперидол и клозапин) и необходимости исследования функции печени у пациентов, получающих данную терапию.

6) Результаты исследования указывают на то, что уровень амилазы в крови пациентов психиатрических отделений не изменяется после прохождения курса терапии. Это свидетельствует о том, что применение препаратов галоперидол и клозапин не оказывает влияния на функционирование поджелудочной железы в отношении производства амилазы.

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о важности своевременного и правильного подбора лекарственной терапии пациентов психиатрических отделений.

Дальнейшие исследования в данной области позволят более глубоко понять механизмы воздействия препаратов и заболеваний на биохимические процессы в организме, а также разработать более эффективные методики лечения для пациентов с психическими и неврологическими расстройствами.

Более глубокие исследования в этой области могут привести к разработке более индивидуализированных подходов к лечению психиатрических заболеваний с учетом влияния на биохимические процессы в организме пациента.

Таким образом, результаты этого исследования имеют практическое значение для психиатров, неврологов и других специалистов, занимающихся лечением больных с психическими и неврологическими заболеваниями, и могут быть использованы для улучшения качества жизни пациентов и повышения эффективности лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АПС – Антипсихотические средства

АСТ – Аспартатаминотрансфераза

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

ЩФ – Щелочная фосфатаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психически больных. Москва : Медицина, 1988. 528 с.
2. Андреев Б. В., Лиманкина И. Н. Проблема интервала QT в психиатрической практике // Медицина. XXI век. 2006. № 5. С. 41-44.
3. Арана Д., Розенбаум Д. Руководство по психофармакотерапии. Москва : Бином. 2001. Т. 138.
4. Бабкина А. С. и др. Клозапин: механизмы токсичности и побочных эффектов // Общая реаниматология. 2018. Т. 14. № 2. С. 35-45.
5. Василенко Л. М., Горобец Л. Н., Литвинов А. В., Буланов В. С., Литвинова Т. А. Антропометрический и биохимический профиль больных с расстройствами шизофренического спектра и различными вариантами нарушений пищевого поведения // Социальная и клиническая психиатрия. 2022. №3.
6. Гасанов Р. Ф., Макаров И.В, Емелина Д. А. Биохимические маркеры тревожных состояний у детей с гиперкинетическим расстройством // Социальная и клиническая психиатрия. 2020. №1.
7. Голенков А. В. Применение антипсихотических средств в разных странах мира: обзор литературы //Acta Medica Eurasica. 2020. № 2. С. 68-90.
8. Головина Г.А., Зафираки В.К., Космачева Е.Д. Медикаментозно индуцированный синдром удлинённого интервала // Вестник аритмологии. 2020. №27(3). С. 42-52.
9. Горобец Л. Н, Матросова М. И., Шмуклер А. Б. Динамика клинико-эндокринных, гормональных, биохимических, антропометрических и физикальных показателей у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в процессе терапии сертиндолом // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. №3.

10. Горобец Л. Н. и др. Нейролептические метаболические нарушения как побочный эффект антипсихотиков нового поколения // Рецензент. 2014. С. 203.
11. Горобец Л. Н. и др. Особенности секреции пролактина у больных с хронической шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2022. Т. 32. №. 1. С. 5-12.
12. Горобец Л. Н., Буланов В. С., Литвинов А. В. Сравнительная динамика уровней пролактина, эстрадиола и тестостерона у пациенток с параноидной шизофренией в процессе антипсихотической терапии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018. №. 2. С. 127-132.
13. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные побочные эффекты антипсихотических препаратов: итоги и перспективы // Психофармакология и биологическая наркология. 2008. № 1-2-1.
14. Гурович И.Я., Узбеков М.Г. К пониманию биомаркеров психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. № 3. С. 80–83.
15. Данилов Д. С. Повторная оценка безопасности применения клозапина при лечении шизофрении // Российский психиатрический журнал. 2010. №. 1. С. 94-100.
16. Доровских И. В. и др. Новые стратегии коррекции нежелательных нейроэндокринных явлений психофармакотерапии // Рецензент. 2020. С. 138.
17. Дробижев М. Ю. Кардиологические аспекты проблемы переносимости и безопасности нейролептика // Психиат. психофармакотер. 2004. Т. 6. №. 2. С. 13-17.
18. Евсегнеев Р. А. Гиперпролактинемия, вызванная антипсихотиками // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2020. Т. 11. №. 2. С. 297-307.
19. К вопросу о понятии и классификации психических заболеваний и психических расстройств: медицинский и правовой аспекты / Е. В.

Мирошников, Е. В. Третьякова, А. В. Шалопутова // Ямалский вестник. 2023. № 2(30). С. 38-43

20. Кекелидзе З.И., Незнанов Н.Г. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение органических психических расстройств. Москва, 2014. 18 с.

21. Киселёв С. А. Метаболический синдром при приёме антипсихотических препаратов // Ответственный редактор. 2016. С. 112.

22. Клинические рекомендации "Шизофрения" (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2021 г.)

23. Козлов В. В., Морозов С. Г. Биохимические маркеры психических расстройств. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 10. С. 118-124.

24. Корнетова Е. Г. и др. Гиперпролактинемия у больных шизофренией, получающих галоперидол и рисперидон: клинико-социальный аспект // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2019. Т. 2. №. 103. С. 90-97.

25. Меднова И.А., Гертнер Л.В., Дубровская В.В., Суханова Т.М., Бойко А.С. Биохимические показатели липидного и углеводного обменов у больных шизофренией // Омский психиатрический журнал. 2018. №2 (16).

26. Минутко, В. Л. Шизофрения. Курск : ОАО «ИПП «Курск», 2009. 688 с.

27. Мосолов С. Н. и др. Метаболические нарушения при лечении больных шизофренией // Современная терапия психических расстройств. 2008. №. 3. С. 4-16.

28. Мосолов С. Н. и др. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18. №. 3. С. 75-90.

29. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. Москва : Восток, 1996. 288 с.

30. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. Москва : Гэотар-медиа, 2018. С. 299–328.
31. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. 2014. № 1. С. 27-36.
32. Остроумова О.Д., Качан В.О. Лекарственно-индуцированный панкреатит // Лечебное дело. 2020. №3.
33. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Ших Н.В., Остроумова Т.М., Исаакян Ю.А. Лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом в практике невролога и психиатра // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022. №1.
34. Остроумова Ольга Дмитриевна, Ших Е.В., Ших Н.В., Остроумова Т.М., Исаакян Ю.А. Лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом в практике невролога и психиатра // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022. №1.
35. Официальная статистика. Здравоохранение [Электронный ресурс]: Федеральная служба государственной статистики URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 05.03.2024).
36. Пивень Б. Н. О некоторых дефинициях и аксиомах в психиатрии // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2016. №. 2. С. 124.
37. Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство / Под редакцией В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н. Мосолова, А.Б. Шмуклера. 2-е изд. Москва : 2007.
38. Психиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Т. Б. Дмитриевой, В. Н. Краснова, Н. Г. Незнанова, В. Я. Семке, А. С. Тиганова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. 624 с.

39. Психиатрия: национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю. А. Александровского. 2-е изд. перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. 768 с.
40. Психические расстройства. Информационный бюллетень [Электронный ресурс]: Всемирная организация здравоохранения URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (дата обращения: 25.03.2024).
41. Рубцова О. Г. Динамика основных биохимических показателей сыворотки крови человека в процессе антипсихотической терапии // Биохимия в медицинской практике. 2019. С. 72-75.
42. Руководство по психиатрии. Под ред. Морозова Г.В. Т. 1. М.: Медицина; 1988.
43. Снедков Е. В., Соляник М. А. Антипсихотики (фармакология и клиническое применение). 2014.
44. Сукиасян С. Г. Мозг и психика: биологические основы психиатрии // Sciences of Europe. 2022. №90-1.
45. Узбеков М. Г., Гурович И. Я., Иванова С. А. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. №1.
46. Фалкаи П., Воброк Т., Либерман Д. с соавт. Рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии по биологической терапии шизофрении. Часть 1. Лечение острого периода шизофрении// Современная терапия психических расстройств. 2011. № 1. С.5-25.
47. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс, 2017.
48. Хасан А., Фалкаи П., Воброк Т. с соавт. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (W SBP). Часть 1. Терапия острого приступа

шизофрении и терапевтически резистентных случаев // Современная терапия психических расстройств, Тематический выпуск 1, 2014. С. 3-40.

49. Хаустова Е. А. Метаболический профиль пациентов с шизофренией // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2020. Т. 11. №. 4. С. 764-778.

50. Шизофрения. Информационный бюллетень. [Электронный ресурс]: Всемирная организация здравоохранения <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia> (дата обращения: 25.03.2024).

51. Юнилайнен О. А., Старостина Е. Г. Влияние антипсихотических препаратов на обмен веществ // Ожирение и метаболизм. 2012. №3.

52. Юнилайнен О.А., Доровских И.В. Гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом нейролептиков // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. №1.

53. Япаров А. Э. и др. Шизофрения. Диагностика и лечение шизофрении // Международный студенческий научный вестник. 2019. №. 3. С. 17-17.

54. Chang A, Krygier DS, Chatur N, Yoshida EM Clozapine-induced fatal fulminant hepatic failure: a case report // Can J Gastroenterol. 2009. №23(5). С. 376-384.

55. Davies E.J. Developmental aspects of schizophrenia and related disorders: possible implications for treatment strategies // Advances in Psychiatric Treatment. 2007. №13(5). С. 384-391.

56. Ducharme M.P., Smythe M., Strohs G. Drug-induced alterations in serum creatinine concentrations // Ann Pharmacother. 1993. №27(5). С.622-633.

57. Gould T.D., Gottesman I.I. The multifactorial threshold model of complex phenotypes mediated by endophenotype strategies // Genes Brain Behav. - 2016. - №15(8). - С. 775-776.

58. Gründer G, Heinze M, Cordes J, et al. Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry*. 2016 Aug;3(8):717-29.
59. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // *World J Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 13 (5). – P. 318–378.
60. Haupt D, Newcomer J. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 27:15–26; discussion 40–1.
61. Kuchaeva A. V. et al. Pharmacoepidemiologic usage analysis of neuroleptics for treating paranoid schizophrenia in psychiatry hospital // *Neurology Bulletin*. 2003. T. 35. №. 1-2. С. 39-43.
62. Lewis D.A., Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment // *Annual Review of Neuroscience*. 2002. №25(1). С. 409-432.
63. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
64. López-Ibor M., López-Ibor J., Ayuso Gutierrez Y. J. Neuroimaging and basic symptoms of schizophrenia // *Actas espanolas de psiquiatria*. 2000. №28-8. - С. 1-4.
65. Schmidt G, Börsch G, Müller KM, et al. Clozapine-induced cholestatic liver lesions. A case study. *Dtsch Med Wochenschr*. 1987 May 22;112(21):844-6.
66. Stroup T. S., Gray N. Коррекция распространенных побочных эффектов антипсихотических препаратов // *Всемирная Психиатрия*. 2018. Т. 17. №. 3. С. 333.

67. Wu Chou AI, Lu ML, Shen WW. Hepatotoxicity induced by clozapine: a case report and review of literature. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Aug;10:1585-7.