

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
Լ.Ա. ՕՐԲԵԼՈՒ ԱՆՎԱՆ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

ԼՈՐԻԿՅԱՆ ԱՆԻ ԳԱԳԻԿԻ

ՆՅԱՐԴԱԷՆԴՈԿՐԻՆ ՖՈՒՆԿՑԻԱՆԵՐԻ ԽԱՆԳԱՐՄԱՆ ԱԽՏԱՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ

ԱՍՊԵԿՏՆԵՐԸ ԱՌԱՋԻՆ ՊՍԻԽՈՏԻԿ ԷՊԻԶՈՂՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ

Գ.00.09 – «Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա»

մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի
հայցման ատենախոսության

ՍԵՂԱՍԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ - 2018

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМЕНИ Л.А.ОРБЕЛИ

ԼՈՐԻԿՅԱՆ ԱՆԻ ԳԱԳԻԿՈՎՆԱ

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ДИСФУНКЦИЙ

У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности
03.00.09 – «Физиология человека и животных»

ЕРЕВАН – 2018

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Լ. Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի գիտական խորհրդի նիստում 2017 թ-ին


Գիտական ղեկավար՝ Թժշկական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր Լ.Ն.Գորոբեց

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ Կ.գ.դ., պրոֆ. Զ.Ս.Սարգսյան
Կ.գ.թ. Մ.Հ. Դանիելյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության
ինստիտուտ

Պաշտպանությունը կկայանա «18» դեկտեմբերի 2018 թ. ժ. 13⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Լ. Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի «Ֆիզիոլոգիայի 023» մասնագիտական խորհրդի նիստում (0028, Երևան, Օրբելի եղբ. փ., 22):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ Լ. Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի գրադարանում և www.info@physiol.sci.am կայքում:
Սեղմագիրն առաքված է «05» նոյեմբերի 2018թ.

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար՝
կենսաբանական գիտությունների թեկնածու  Ն. Է. Թադևոսյան

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета Института Физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА в 2017 г.

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор Л. Н. Горобец

Официальные оппоненты: д.б.н., проф.Дж.С. Саркисян
к.б.н., М. А. Даниелян

Ведущая организация: Институт молекулярной биологии НАН РА

Защита состоится «18» декабря 2018г. в 13⁰⁰ на заседании специализированного совета «023- Физиология» при Институте Физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА (0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института Физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА и на сайте www.info@physiol.sci.am
Автореферат разослан «05» ноября 2018г.

Ученый секретарь специализированного совета
кандидат биологических наук



Н.Э.Татевосян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Шизофрения представляет собой наиболее тяжелое психическое заболевание, распространенность которого в мире оценивается около 1 % [Tandon R. et al., 2008; Kahn R.S. et al., 2015]. У большинства больных заболевание характеризуется ранним проявлением (18-30 лет), хроническим течением с частыми обострениями, социальной изоляцией, а также низким качеством жизни. В связи с этим значимым представляется исследование первого психотического эпизода (ППЭ), эффективность терапевтических мероприятий которого может повлиять на долгосрочный результат [Гурович И.Я. и др., 2004; Gleeson J. et al., 2017].

Актуальность темы диссертации, прежде всего, определяется возможностью изучения нейробиологической природы, патофизиологических основ заболевания и пациенты с ППЭ в этом отношении представляют уникальную модель для исследования, так как они интактны в отношении терапии. На сегодняшний день исследование гормональных, биохимических и антропометрических показателей для изучения проблемы терапии и прогноза развития метаболического синдрома больных с ППЭ приобретает особое значение. Изучение этого аспекта проблемы будет способствовать определению гормональных предикторов эффективности терапии и даст возможность минимизировать развитие нейроэндокринных побочных эффектов у больных с ППЭ при проведении антипсихотической терапии с учетом факторов развития метаболического синдрома. Актуальность уточнения патофизиологических основ шизофрении сводится к активному изучению биомаркеров остроты заболевания с учетом тяжести психопатологической симптоматики и гендерного факторов, которые связаны с патофизиологическими процессами и представляют собой индикаторы болезненного состояния.

К настоящему времени в научной литературе имеется недостаточно данных относительно изучения уровней исследуемых нами гормонов - кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) у больных с ППЭ, к тому же данные этих показателей малочисленны и противоречивы [Harris D.S. et al. 2001; Strous R.D. et al., 2004, Beyazyuz M. et al., 2014; Karanikas E, Garyfallos G. 2015]. Наиболее изученной нейрогормональной системой, дисрегуляторные процессы которой принимают непосредственной участие в проявлении психических расстройств, а также шизофрении, является гипоталамо-гипофизарно-адреналовая (ГГА) ось [Mondelli V., 2013; Reniers R., 2013; Labad J. et al., 2018]. Как известно, центральное место в системе гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников занимают стероидные гормоны коркового слоя коры надпочечников, которые обладают широким спектром биологического действия. В ряде последних исследований найдено подтверждение о наличии у пациентов с ППЭ гиперактивности ГГА-оси, однако механизм, связывающий стресс с началом психоза по – прежнему остается открытым [Mondelli V. et al., 2010; Aiello G. et al., 2012; Borges S. et al., 2013]. Биологические эффекты стресса реализуются с участием ГГА-оси, которая координирует метаболизм стероидных гормонов. В результате многочисленных исследований получены данные о наличии взаимодействия стероидов с клеточными мембранами, которые найдены также в нейронах [Harrison N.L. et al., 1987; Harrison N.L. et al., 1988; Akk G. et al., 2009; Sivukhina EV, Jirikowski GF. 2014].

Таким образом, стероиды способны оказывать воздействие на нейрональную динамичность, а преобразования в системе мозга, чувствительной к глюкокортикоидам, являясь базой в основе модификаций системы ГГА-оси, сопряженных с развитием расстройств психики. Как известно при длительной секреции кортизола может развиваться так называемый метаболический синдром, в частности показано нарушение гомеостаза глюкозы [Garcia-Rizo C. et al., 2017], а также наличие дислипидемии и гипертриглицеридемии [Misiak

V. et al., 2017] у пациентов с ППЭ. Вместе с тем, значительная роль в формировании метаболических нарушений и, в частности, метаболического синдрома (МС) у больных шизофренией отводится психофармакотерапии (ПФТ) [Zhang S., Lan G. 2014; Daurignac E. et al., 2015]. В доступной литературе данных об изучении гормонов ГГА-оси, ряда биохимических и антропометрических показателей у вышеуказанного контингента больных явно недостаточно. В этой связи, представляется актуальным проведение комплексного исследования особенностей гормонального, биохимического дисбаланса у больных шизофренией с учетом длительности заболевания, тяжести психопатологического процесса, гендерного, фармакогенного факторов и антропометрических показателей. Так как именно системный подход позволит понять мультифакторные аспекты психических заболеваний, что будет способствовать уяснению их патогенетических и патофизиологических механизмов [Pettersson-YeoW. et al., 2013; Узбеков М.Г. и др., 2016].

Цель и задачи исследования.

Целью данного исследования явилось изучение особенностей гормональных показателей (кортизол и дегидроэпиандростерон-сульфат) с учетом гендерного фактора, тяжести психопатологического процесса и эффективности антипсихотической терапии, а также динамики показателей липидного обмена, глюкозы и антропометрических показателей (индекса массы тела - ИМТ) у пациентов с ППЭ в процессе терапии оланзапином.

В задачи исследования входят:

- ✓ Изучить на начальном этапе психопатологического процесса гормональные биомаркеры (кортизол и ДГЭА-С) остроты состояния в группе больных с ППЭ.
- ✓ Уточнить роль гендерного фактора и тяжести психопатологической симптоматики на уровень гормональных показателей у больных с ППЭ в процессе антипсихотической терапии.
- ✓ Проследить динамику средних значений исследуемых показателей в течение антипсихотической терапии у больных с ППЭ и в остром периоде хронической шизофрении в зависимости от эффективности терапии.
- ✓ Изучить особенности динамики основных показателей липидного обмена (триглицеридов, холестерина, ЛПВП и ЛПНП), глюкозы, ИМТ у пациентов с ППЭ и их соотношение с гормональными параметрами.

Научная новизна. В данном исследовании впервые осуществлено изучение гормональных биомаркеров остроты заболевания (кортизол и ДГЭА-С), выявляющих состояние ГГА-оси у группы пациентов с ППЭ при сравнении с группой здоровых лиц. Выполнена оценка динамических показателей нейроактивных стероидов в процессе терапии оланзапином в исследуемых группах - больные с ППЭ по сравнению с пациентами в остром периоде хронической шизофрении с учетом тяжести психопатологической симптоматики. Впервые выявлены гормональные (кортизол и ДГЭА-С) предикторы терапевтического эффекта у больных с ППЭ и хронической шизофренией. Проведен анализ биохимических, гормональных и антропометрических показателей у больных с ППЭ и хронической шизофренией с целью более раннего выявления рисков развития метаболического синдрома и наличия важной роли дисбаланса гомеостаза в формировании МС.

Научно-практическое значение. Результаты исследования позволили оценить особенности состояния ГГА системы у больных с ППЭ, а также определить влияние психофармакотерапии на динамику кортизола и ДГЭА-С в сравнении с пациентами, длительно страдающими шизофренией. Выявлены особенности динамики гормональных, биохимических и антропометрических показателей у больных с ППЭ в сравнении с пациентами с хроническим течением шизофрении в процессе терапии оланзапином. Полученные данные имеют важное прогностическое значение для оценки эффективности терапии и риска развития метаболических нарушений, которые могут быть использованы врачами-психиатрами и психоэндокринологами в практической работе.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Фоновые гормональные показатели (кортизол и ДГЭА-С) у пациентов с ППЭ имеют определенные особенности в зависимости от гендерного фактора и тяжести психопатологической симптоматики.
2. Предикторами эффективности антипсихотической терапии являются повышение показателей кортизола и ДГЭА-С у женщин и их снижение у мужчин с ППЭ.
3. Определено участие в дисрегуляции гормонального статуса в группах больных с ППЭ и хроническим течением шизофренического процесса факторов половой принадлежности, выраженности психопатологической симптоматики, продолжительности болезни и эффективности антипсихотической терапии.
4. Комплексное исследование биохимических показателей сыворотки крови (триглицериды, холестерин, ЛПВП и ЛПНП, глюкоза) и антропометрических показателей (ИМТ) может служить информативной базой для раннего выявления и профилактики развития метаболического синдрома у больных с ППЭ при проведении антипсихотической терапии.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения и практических рекомендаций, выводов, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 21 рисунками. Список цитируемой литературы включает 220 источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили данные 101 испытуемых. Из них: 33 пациента с ППЭ (17 мужчин и 16 женщин) возрастная категория которых составила от 18 до 50 лет (средний возраст $28,6 \pm 1,5$), а также 34 хронически больных пациента (16 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 25 до 48 лет (средний возраст $35,4 \pm 6,8$ лет), со средней длительностью психического заболевания 12,5 лет, которые находились на лечении в клинике первого психотического эпизода ФГБУ "НМИЦПН им. В.П.Сербского" Минздрава России; отделениях Московской городской психиатрической больницы № 4 им. П.Б. Ганнушкина и в Психоневрологическом диспансере №21 г. Москвы. 34 психически здоровых лиц (20 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 19 до 49 лет (средний возраст $34,6 \pm 6,8$ лет) составили группу контроля.

Условиями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 50 лет; отсутствие эндокринных и органических заболеваний ЦНС, тяжелых форм соматических и гинекологических заболеваний, беременности и лактации, а также наличие информированного согласия для участия в исследовании. У пациентов групп исследования диагностировалась параноидная шизофрения (F-20.0) в соответствии с критериями МКБ-10.

Исследование согласно целям и задачам работы проводилось в два этапа: на начальном этапе проводилось изучение клинических и гормональных характеристик у больных с ППЭ интактных в отношении терапии. Фоновые гормональные показатели пациентов с ППЭ сравнивались с таковыми в контрольной группе, с учетом выраженности психопатологической симптоматики и гендерного фактора.

Основную группу составили 33 пациента с ППЭ (16 женщины и 17 мужчин) в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст – $28,6 \pm 1,5$ лет), первый раз обратившиеся в отделения ФГБУ "НМИЦПН им. В.П.Сербского" Минздрава России. Длительность заболевания у больных с ППЭ оценивалась в среднем 1,5 года. Состояние пациентов данной группы определялось наличием острой психопатологической симптоматики, сумма баллов по шкале PANSS в среднем по группе составляла $88,6 \pm 10,1$ баллов. Группа больных с ППЭ была разделена на 2 подгруппы в зависимости от тяжести психопатологической симптоматики. Соответственно, 1 подгруппу составили 26 пациентов, из них 14 мужчин- 54 % и 12 женщин- 46 % с показателями

по шкале PANSS более 80 баллов (в среднем – 93,16±7,5 балла). 2 подгруппу составили 7 пациентов из них 3 мужчин- 43 % и 4 женщины - 57 % с менее выраженной психопатологической симптоматикой - 68-79 баллов (в среднем – 76,5±5,07 балла). Обе подгруппы больных были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям. Группу контроля составили 34 психически здоровых лиц (20 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 19 до 49 лет (средний возраст 34,6±6,8 лет).

На следующем этапе (фармакотерапевтическом) осуществлялся анализ влияния терапии на уровни гормональных, биохимических и антропометрических показателей у пациентов с ППЭ по сравнению с больными хронической шизофренией в остром периоде при проведении купирующей терапии антипсихотиком второго поколения (АВП) – оланзапином. Для хронически больных шизофренией дополнительными критериями отбора явились: длительность заболевания не менее 10 лет, острое психотическое состояние; монотерапия оланзапином; «wash out»- период, охватывающий 7-10 дней до назначения оланзапина, в том случае если пациенты с хроническим течением шизофрении получали антипсихотическую терапию перед исследованием. Основную терапевтическую группу составили 33 пациента с ППЭ (16 женщины и 17 мужчин) в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст – 28,6±1,5 лет) со средней длительностью заболевания 1,5 лет, получающие монотерапию оланзапином в дозе 5-20 мг/сутки (средняя суточная доза 14,6±6,6 мг). В качестве группы сравнения обследовано 34 хронически больных (18 женщин и 16 мужчин), средний возраст которых составил 35,4±6,8 лет, получающие монотерапию оланзапином в дозе от 10 до 20 мг в сутки, инъекционно или в таблетированной форме (средняя суточная доза составляла 16,3±3,5 мг). У данной категории больных диагностирована параноидная шизофрения (F-20.0) в соответствии с критериями МКБ-10.

Сравниваемые терапевтические группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам.

Анализ гормональных показателей у пациентов обеих групп проводился динамически: 1 этап (фоновый) – до терапии (пациенты с ППЭ) или сразу после периода «wash out» (больные с хроническим течением), 2 этап - 3-4 неделя и 3 этап - 6-8 неделя терапии. Сравнительный анализ указанных параметров проводился с учетом гендерного фактора, выраженности психопатологической симптоматики и терапевтической эффективности.

Основными методами исследования являлись: клинико - психопатологический, антропометрический, биохимический (иммуноферментный, энзиматический колориметрический, "сухая химия") и статистический.

На этапах работы оценивалось психическое состояние по шкале позитивных и негативных синдромов PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [Мосолов С.Н, 2001]. Уменьшение общего показателя (балл) по PANSS к концу терапии более чем на 25% оценивалось как положительный результат лечения, что дало возможность отнести этих пациентов к респондерам. Остальные пациенты расценивались как нонреспондеры. Клинические исследования проводились совместно- с д.м.н., профессором Горобец Л.Н. и аспиранткой Матросовой М.И.

Анализ биохимических и антропометрических показателей проводился до антипсихотической терапии оланзапином (фон) и спустя 6-8 недель. Антропометрический метод работы заключался в измерении роста и веса тела каждого пациента с вычислением индекса массы тела (*ИМТ*), или индекса Кетгле.

Исследование гормональных и биохимических показателей осуществлялось в отделении психонейроэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии - филиала ФГБУ "НМИЦПН им. В.П.Сербского" МЗ РФ. При этом применялся набор восьмилюночных стрипов с иммобилизованными на внутренней поверхности лунок

моноклональными антителами к кортизолу и дегидроэпиандростерон - сульфату производства «АлкорБио» и автоматический иммуноферментный анализатор CHEM WELL (ELISA)/CHEMWELL 2910, ELISA only - производства: Awareness Technology. При определении концентрации общего холестерина и глюкозы использовался вариант энзиматического колориметрического анализа CHOLESTEROL “E-D” (Vital Diagnostics) измерения которого проводились на анализаторе Eos-bravo (Италия) и GLUCOSE “E-D” (Vital Diagnostics) - анализатор Stat Fax (США). Уровни триглицеридов, а также ЛПВП и ЛПНП были исследованы в клинической лаборатории методом "сухая химия" с реагентом в диске NICCOLO LIPID PANEL при помощи биохимического анализатора Abaxis Piccolo.

Референтные значения исследуемых показателей: кортизол – 150-660 нмоль/л, ДГЭА-С – муж. 1,0-4,2; жен. – 0,8-3,9 мкг/мл; холестерин – 3,0-6,2 мм/л, триглицериды – 0-2,25 мм/л, ЛПВП-холестерин (HDL) – липопротеиды высокой плотности – до 0,93 ммоль/л – высокий риск и ЛПНП-холестерин (LDL) – липопротеиды низкой плотности (до 2,59 ммоль/л – оптимальные значения, 2,59-3,34 ммоль/л – приемлемые значения, 3,37-4,12 ммоль/л – граничные значения, 4,14-4,9 ммоль/л – высокие значения, 4,92 ммоль/л и выше – очень высокие значения), глюкоза – 3,8-5,8 мм/л.

Результаты, полученные в работе, обрабатывались с помощью компьютерной статистической программы «Statistica» версия 7.0 с использованием методов описательной статистики - вычисление средних значений (M) и ошибки средней ($\pm SE$). В оценке сравнения значений использовались непараметрические методы статистической оценки: критерий Вилкоксона - при сравнении двух зависимых переменных, тест Манна-Уитни при анализе межгрупповых различий. Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ фоновых гормональных показателей (кортизол, ДГЭА-С) проводился между группами пациентов (первый психотический эпизод и здоровые добровольцы) с учетом половой принадлежности и выраженности психопатологической симптоматики.

Таблица 1. Средние фоновые показатели уровня исследованных гормонов, ошибка средней (M \pm SE)

Гормональные показатели	Пациенты с ППЭ (n=33)	Контрольная группа здоровых (n=34)	Нормативные значения	p
Кортизол (ж) (n=30)	n= 16 713,1 \pm 83,6	n= 14 407,8 \pm 50,0	150-660 нмоль/л	p<0,01*
Кортизол (м) (n=37)	n= 17 790,3 \pm 75,1	n= 20 392,8 \pm 41,6	150-660 нмоль/л	p<0,001*
ДГЭА-С (ж) (n=30)	n= 16 3,23 \pm 0,47	n= 14 2,47 \pm 0,26	0,8-3,9 мкг/мл	p<0,43
ДГЭА-С (м) (n=37)	n= 17 4,15 \pm 0,41	n= 20 2,95 \pm 0,21	1,0-4,2 мкг/мл	p<0,03*

*Примечание: *p<0,05-значимость межгрупповых различий (критерий Манна-Уитни)*

Данные фоновых уровней гормональных показателей с учетом гендерного фактора приведены в таблице 1. Как видно из данных табл. 1, выявлен значимо повышенный показатель кортизола в группе с первым психотическим эпизодом в процентном соотношении у женщин (в среднем на 42,8%) и у мужчин (на 50 %) в сравнении с группой контроля ($p=0,01$; $p=0,001$). При этом показатель кортизола у мужчин с ППЭ был выше по сравнению с пациентками, тем не менее не было выявлено статистической значимости в различиях ($p<0,35$). Показатели кортизола превышали верхние границы нормативных значений.

Средние значения ДГЭА-С у пациенток с ППЭ (табл.1) незначительно превышали (в среднем на 23,5%) показатели в группе контроля при $p=0,43$. Однако, у мужчин показатели ДГЭА-С были выше на 29% и значимо отличались от контроля ($p=0,03$). Тем не менее, показатель ДГЭА-С у пациентов с ППЭ также был выше, чем у женщин ($p<0,35$).

При сравнительном анализе значений кортизола у женщин с различной выраженностью психических проявлений (рис.1) выявлено, что высокие показатели отмечены у пациенток 2 подгруппы, однако они значимо не отличались от 1 подгруппы ($843,0\pm 223,7$ нмоль/л и $669,8\pm 86,5$ нмоль/л; $p=0,54$). Вместе с тем, отмечены значимые отличия показателей кортизола 1 подгруппы (с выраженной психопатологической симптоматикой) в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев ($669,8\pm 86,5$ нмоль/л и $407,8\pm 50,0$; $p=0,02$).

У мужчин отмечен (рис.1) высокий показатель кортизола у пациентов с выраженной психопатологической симптоматикой (1 подгруппа) и наличие значимых отличий при сравнении с контрольной группой ($836,6\pm 84,6$ нмоль/л; $392,8\pm 41,6$ нмоль/л; $p=0,001$). Значимые различия в показателях кортизола не были выявлены во 2 подгруппе ($p=0,16$), однако отмечен более высокий его показатель по сравнению с контрольной группой ($574,6\pm 101,3$ нмоль/л; $392,8\pm 41,6$ нмоль/л). Значимые различия показателей кортизола также отсутствовали между исследуемыми подгруппами ($p=0,13$).

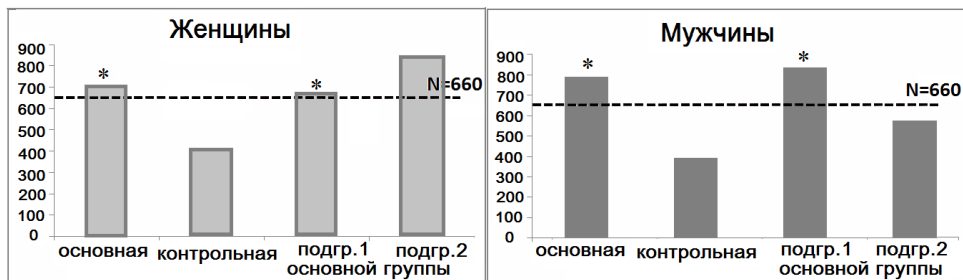


Рисунок 1. Средние показатели уровня кортизола у женщин и у мужчин (нмоль/л по оси ординат) в группах обследованных с учетом тяжести психопатологической симптоматики. * – значимость различий основной и 1-й подгрупп при сравнении с контролем (критерий Манна-Уитни) ($p<0,05$). N – нормативный показатель.

Анализируя показатели ДГЭА-С (рис.2) у женщин выявлено наличие самых низких показателей у 1 подгруппы пациентов при отсутствии значимых отличий с группой контроля ($3,14\pm 0,50$ мкг/мл; $2,47\pm 0,26$ мкг/мл, $p=0,46$). Значения ДГЭА-С были выше при сравнении с группой контроля у женщин 2 подгруппы, с менее выраженной психопатологической симптоматикой ($3,52\pm 1,33$ мкг/мл, $2,47\pm 0,26$ мкг/мл), однако значимых отличий при сравнении с контрольной группой и 1 подгруппой выявлено не было ($p<0,74$; $p<0,72$ соответственно). Следует отметить, что средние значения ДГЭА-С у женщин в исследуемых подгруппах находились в пределах референтных значений.

В группе мужчин (рис.2) самый высокий показатель уровня ДГЭА-С, превышающий референтное значение выявлен у пациентов второй подгруппы по PANSS<80, отличия которого статистически значимы в сравнении с группой контроля (5,26±1,20 мкг/мл; 2,95±0,21 мкг/мл; p=0,02). Статистической значимости не обнаружено (p=0,31) при сравнении средних значений ДГЭА-С в исследуемых подгруппах. Корреляционный анализ не обнаружил значимых связей между показателями исследуемых стероидов и значений выраженности психопатологической симптоматики, определяемой по PANSS.

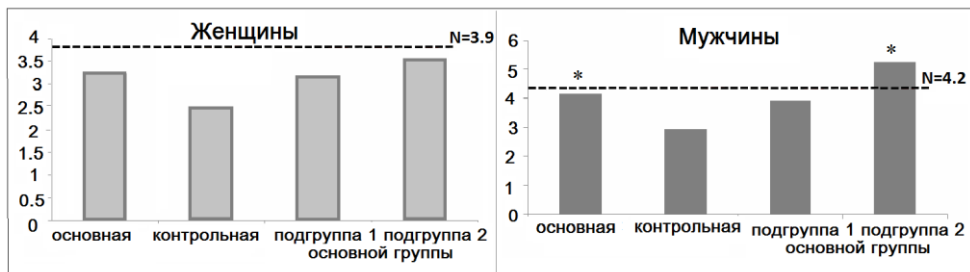


Рисунок 2. Средние показатели уровня ДГЭА-С у женщин и у мужчин (мкг/мл; по оси ординат) в группах обследованных с учетом тяжести психопатологической симптоматики. *– значимость различий основной и 2-й подгрупп при сравнении с контролем (критерий Манна-Уитни) (p<0,05). N – нормативный показатель

На втором этапе (фармакотерапевтическом) данного исследования был проведен анализ особенностей влияния терапии оланзапином на гормональные показатели (кортизол и дегидроэпиандростерон - сульфат) в основной терапевтической группе и группе сравнения с учетом гендерного фактора и оценки терапевтического эффекта (R/NR). Фоновые показатели уровней кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у больных основной группы и группы сравнения с учетом гендерного фактора в сопоставлении с контролем приведены в табл. 2.

Табл. 2. Средние фоновые показатели уровня исследованных гормонов, ошибка средней (M±SE)

Исследуемые группы	Пациенты с ППЭ (n=33)		Хронически больные пациенты (n=34)	Контрольная группа здоровых (n=34)
Общегрупповой показатель	Кортизол, нмоль/л	752,9(±55,6) *	682,3(±62,7)*	398,9 (±31,5)
Женщины	Кортизол, нмоль/л	713,1(±83,6)*	695,5(±87,5)*	407,8 (±50,0)
	ДГЭА-С, мкг/мл	3,23(±0,47)	2,72(±0,38)	2,47 (±0,26)
Мужчины	Кортизол, нмоль/л	790,3(±75,1)*	666,5 (±92,6)*	392,8(±41,6)
	ДГЭА-С, мкг/мл	4,15 (±0,41)*	3,61(±0,57)	2,95 (±0,21)

Примечание: *p<0,05-значимость различий межгрупповых фоновых показателей у пациентов по сравнению с контрольной группой здоровых (критерий Манна-Уитни)

Как следует из данных табл.2., фоновые значения показателей кортизола у женщин и у мужчин в анализируемых группах, а также показатели ДГЭА-С у мужчин с ППЭ были значимо

выше ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Следует отметить наличие среднего общегруппового уровня кортизола выше нормативных значений у женщин и у мужчин обеих групп.

Данные исследования динамики уровня кортизола у пациентов терапевтических групп в процессе терапии оланзапином в зависимости от эффективности терапии приведены на рис.3.

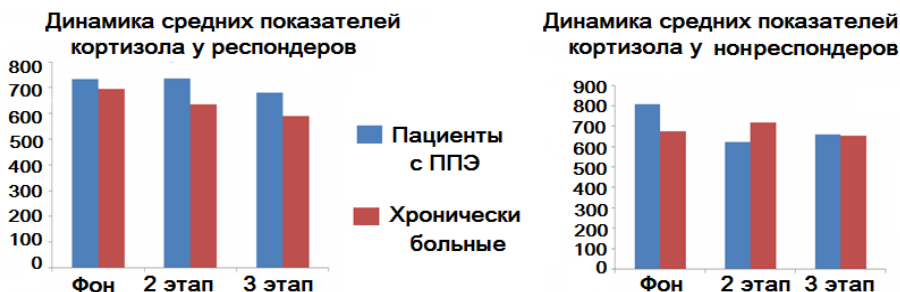


Рисунок 3. Динамика средних общегрупповых показателей кортизола в зависимости от эффективности терапии (респондеры и нонреспондеры) у пациентов с ППЭ и хронически больных без учета гендерного фактора (нмоль/л)

Как видно из рис. 3, средние уровни кортизола у пациентов с ППЭ при положительной терапевтической динамике превышали референтные значения на исследуемых этапах (фон – $732,8 \pm 64,0$ нмоль/л; 2 этап – $735,6 \pm 61,9$ нмоль/л; 3 этап – $680,4 \pm 62,7$ нмоль/л). Показатели кортизола в середине исследования фактически оставались неизменными, однако в конце терапии отмечалось их снижение. Показатели кортизола среди пациентов с ППЭ без терапевтического эффекта превышали референтные значения на первом этапе терапии ($806,5 \pm 115,8$ нмоль/л). На последующих этапах исследования значения отмечались в пределах референтных норм (2 этап – $622,6 \pm 63,7$ нмоль/л; 3 этап – $660,7 \pm 67,2$ нмоль/л). Вместе с тем, выявлялись разнонаправленные изменения показателей: в середине исследования выявлено снижение и в конце терапии – повышение. Не отмечено статистической значимости в изменениях средних значений.

Показатели уровней кортизола среди пациентов, длительно страдающих шизофренией с положительным терапевтически эффектом, превышали референтные нормы только в начале терапии ($695,7 \pm 122,1$ нмоль/л). В течение исследования значения находились в пределах нормы (2 этап – $635,1 \pm 82,1$ нмоль/л; 3 этап – $588,9 \pm 71,0$ нмоль/л). Выявлено снижение показателей кортизола на этапах терапии по сравнению с фоном. Значения уровней кортизола у пациентов с хроническим течением заболевания без терапевтического эффекта превышали референтные значения в начале и на 2 этапе терапии ($674,7 \pm 72,0$ нмоль/л и $718,6 \pm 50,4$ нмоль/л соответственно). В конце терапии показатели находились в референтном диапазоне ($653,3 \pm 36,5$ нмоль/л). В середине терапии выявлено повышение уровня кортизола по сравнению с фоном, в конце терапии – снижение. Не отмечено статистической значимости в средних значениях кортизола как у пациентов с хроническим течением заболевания, так и у группы с ППЭ на этапах исследования.

Основные результаты исследования уровней гормонов у пациентов с учетом гендерного фактора и оценки терапевтического эффекта (R/NR) приведены в табл.3 и 4.

Как видно из данных табл. 3, у респондеров и нонреспондеров женского пола основной группы отмечается сходная динамика уровней кортизола – повышение показателей на втором этапе. Вместе с тем, у респондеров этой группы средние показатели уровней кортизола

превышали нормативные значения на всех этапах исследования, тогда как у нонреспондеров все изменения происходили в референтных пределах. У респондеров основной группы динамика уровней ДГЭА-С была сопоставима с динамикой уровней кортизола – повышение значений на 2 этапе и снижение к концу терапии. У нонреспондеров увеличение уровня ДГЭА-С отмечено только к концу терапии на фоне повышения уровня кортизола. В связи с малочисленностью группы нонреспондеров анализ значимости различий между респондерами и нонреспондерами провести не удалось. В то же время следует обратить внимание на более гармоничную в физиологическом плане сочетанную динамику обоих гормонов у респондеров.

У женщин в группе сравнения, как и в основной группе, динамика уровней кортизола не зависела от эффекта терапии. Вместе с тем, выявлялись межгрупповые (по сравнению с основной группой) различия: и у респондеров, и у нонреспондеров происходило снижение показателей гормона от этапа к этапу, превышение нормативных показателей наблюдалось только у нонреспондеров на всех этапах исследования. У респондеров группы сравнения динамика уровней ДГЭА-С соотносилась с динамикой уровней кортизола только между фоном и 2 этапом (снижение значений), тогда как у нонреспондеров она была противоположной – на фоне снижения уровней кортизола отмечалось повышение значений ДГЭА-С на этапах терапии.

Табл.3. Динамика средних показателей кортизола и дегидроэпиандростерон- сульфата у женщин в процессе терапии оланзапином в исследуемых группах с учетом оценки терапевтического эффекта (M±SE)

Гормональные показатели	Основная группа (ППЭ)			Группа сравнения		
	фон	3-4 неделя	6-8 неделя	фон	3-4 неделя	6-8 неделя
R	n= 14			n=8		
Кортизол	753,9±90,2	781,8±85,1	752,1±90,5	611,6±144,2	568,2±99,3	558,8±100,8
ДГЭА-С	3,32±0,54	3,42±0,44	3,21±0,40	2,68±0,59	2,60±0,55	2,60±0,55
NR	n=2			n=10		
Кортизол	427,5±75,5	491,0±22,0	523,0±54,0	762,7±109,3	699,3±58,6	664,5±54,2
ДГЭА-С	2,6±0,50	2,5±1,50	3,00±1,00	2,74±0,53	3,26±0,57	3,27±0,56

Примечание: R (респондер) и NR (нонреспондер)

Значимых отличий в средних показателях уровней кортизола между R (респондер) и NR (нонреспондер), а также внутригрупповых показателей по сравнению с фоном (критерий Вилкоксона) у хронически больных пациенток выявлено не было. Изменения как межгрупповые, так и внутригрупповые можно оценить на уровне тенденций, т.к. из-за малочисленности групп выявить значимость изменений с применением непараметрических статистических методов провести не удалось.

Данные о динамике исследуемых показателей у пациентов мужского пола приведены в табл.4. Как видно из данных табл. 4, динамика показателей кортизола у респондеров с ППЭ отличалась от таковой у женщин – средние показатели гормона снижались в течении терапии. У нонреспондеров с ППЭ динамика уровней кортизола также была иной: на 2 этапе терапии уровень кортизола значимо снижался по сравнению с фоном ($p<0,03$) до нормативных пределов, а на 3 этапе – отмечалось его повышение. В отличие от женщин основной группы у мужчин NR отмечается самый высокий фоновый уровень кортизола.

Выявленная значимая положительная корреляционная связь между уровнями кортизола на 2 и на 3 этапах терапии ($r=0,78$ при $p<0,036$) у нонреспондеров может свидетельствовать о том, что снижение уровней гормона на 2 этапе приводит к его повышению по окончании терапии, что в свою очередь косвенным образом подтверждает неустойчивость состояния ГГА-оси у больных с ППЭ при отсутствии положительной терапевтической динамики.

Табл.4. Динамика средних показателей кортизола и дегидроэпиандростерон- сульфата у мужчин в процессе терапии оланзапином в исследуемых группах с учетом оценки терапевтического эффекта ($M\pm SE$)

Гормональные показатели	Основная группа (ППЭ)			Группа сравнения		
	фон	3-4 неделя	6-8 неделя	фон	3-4 неделя	6-8 неделя
R Кортизол	n=10 703,2±92,2	671,1±89,9	580,2±75,2	n=4 864,0±229,9	768,7±138,3	649,0±78,6
ДГЭА-С	4,01±0,46	3,98±0,53	3,94±0,48	5,12±1,10	5,00±1,07	4,82±1,05
NR Кортизол	n= 7 914,8±139,4	660,3±76,7*	700,1±80,2	n= 12 545,2±98,4	736,2±82,6	643,1±51,1
ДГЭА-С	4,36±0,78	5,31±1,03	5,36±1,12	3,10±0,62	3,29±0,56	3,32±0,56

*Примечание: R (респондер) и NR (нонреспондер), * – значимость различий в группе с ППЭ на 2 этапе по сравнению с фоновым показателем (критерий Вилкоксона) ($p<0,05$).*

Как и у пациенток, динамика уровней ДГЭА-С у мужчин-респондеров была сопоставима с динамикой показателей кортизола - снижение в течение терапии в пределах нормативных значений. Интерес представляет динамика уровней ДГЭА- С у нонреспондеров мужского пола: при снижении уровней кортизола на 2 этапе отмечается повышение ДГЭА-С, причем на 2 и 3 этапах оба показателя превышают нормативные. Найденная значимая отрицательно корреляционная связь между показателями кортизола и ДГЭА-С до назначения лечения ($r = -0,75$; $p < 0,05$) может свидетельствовать о том, что у больных нонреспондеров отмечается патологическое функционирование ГГА-оси, что в свою очередь может служить гормональным биомаркером отсутствия положительной терапевтической динамики.

В группе сравнения у мужчин-респондеров, как и у женщин, происходило снижение уровней кортизола и ДГЭА-С в течение терапии, но в отличие от пациенток, уровни гормонов превышали нормативные значения (исключение составил показатель кортизола в конце терапии). Динамика уровней кортизола у мужчин- нонреспондеров этой группы носила разнонаправленный характер – повышение (выше нормы) в середине исследования и снижение к концу терапии. Уровень ДГЭА-С незначительно повышался к концу терапии, но показатели находились в референтном диапазоне.

Следующим этапом нашего исследования стало изучение взаимосвязи кортизола и ДГЭА-С с рядом биохимических показателей и ИМТ. Исследования были проведены у 28 пациентов с ППЭ (12 мужчин и 16 женщин), средний возраст которых составил 28,6±1,5 и у 30 хронически больных (11 женщин и 19 мужчин), средний возраст которых составил 35,09±1,25.

С целью выявления роли биохимических параметров в формировании метаболического синдрома было сформировано три группы пациентов (группирующий признак – показатели ИМТ): I группа – пациенты с ППЭ (28 чел. – 100%) с нормативными значениями ИМТ;

II группа – хронические пациенты с нормативным ИМТ (ХПН) – 20 чел. (66,6%); III группа – хронические пациенты с повышенным ИМТ (ХПП) – 10 чел. (33,3%). В дальнейшем сравнительный анализ полученных данных проводился как внутри групп, так и между ними.

Во всех выделенных группах в процессе терапии оланзапином отмечалось значимое ($p \leq 0,05$) повышение ИМТ (I группа: фон – $22,9 \pm 1,96$ кг/м²; 6-8 неделя терапии – $23,4 \pm 1,85$ кг/м²; II группа: фон – $21,03 \pm 2,6$ кг/м²; 6-8 неделя терапии – $23,8 \pm 1,8$ кг/м²; III группа: фон – $27,8 \pm 2,7$ кг/м²; 6-8 неделя терапии – $29,6 \pm 3,1$ кг/м²). При этом у 10,9% пациентов с ППЭ и у 25% с ХПН к концу исследования ИМТ превышал 25 кг/м², что соответствовало избыточной массе тела. Кроме того было выявлено значимое ($p \leq 0,05$) различие фоновых значений ИМТ между группами ППЭ и ХПП ($22,9 \pm 1,96$ кг/м² и $27,8 \pm 2,79$ кг/м² соответственно) (рис. 4А). Полученные данные согласуются с данными аналогичных исследований и свидетельствуют о том, что даже краткосрочная терапия оланзапином приводит к повышению массы тела.

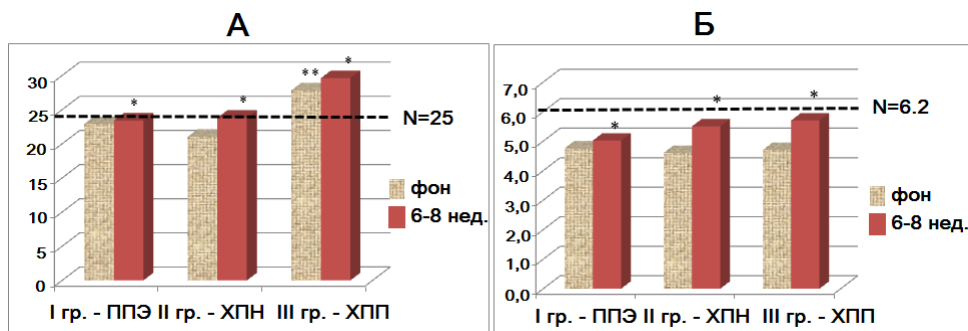


Рисунок 4. А - Динамика ИМТ (кг/м²); Б - Динамика уровней холестерина (ммоль/л) в исследуемых группах. * – значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона), ** – значимость межгрупповых различий (критерий Манна-Уитни). N – нормативный показатель.

Средние показатели холестерина во всех группах находились в нормативном диапазоне на всем протяжении исследования. Отмечена сходная динамика изменений показателя в сторону повышения: ППЭ – $4,61 \pm 0,12$ ммоль/л до $5,02 \pm 0,18$ ммоль/л ($p = 0,029$); ХПН – $4,6 \pm 1,0$ ммоль/л до $5,5 \pm 0,6$ ммоль/л ($p = 0,000144$); ХПП – $4,7 \pm 7,2$ ммоль/л до $5,7 \pm 0,6$ ммоль/л ($p = 0,001$). При этом в I группе число случаев гиперхолестеринемии возросло с 14,3% до 35,7%; во II группе – с 30% до 43% и в III группе – с 35,6% до 52,6% случаев (рис.4Б). Межгрупповых значимых различий уровней холестерина выявлено не было.

Динамика средних уровней липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности представлена на рис. 5 (А, Б). Уровни фракций холестерина соответствовали приемлемым значениям. Обращает на себя внимание, что во всех группах отмечены тенденции к повышению указанных средних показателей в процессе терапии оланзапином, которые не достигали значимых внутри- и межгрупповых различий.

Повышение уровней ЛПНП наблюдалось у больных с ППЭ в 7,1% случаев, ХПН – 15%; ХПП – 14,6% случаев. При этом в ряде случаев отмечено снижение уровней ЛПВП: I группа – в 3,6% случаев; II группа – 5%; III группа – 16,6% случаев. Полученные данные о нарастании частоты встречаемости гиперхолестеринемии (общего холестерина и ЛПНП), а также снижении в ряде случаев уровней ЛПВП уже на ранних этапах терапии оланзапином свидетельствует о формировании дислипидемии, являющейся фактором риска развития атеросклероза.

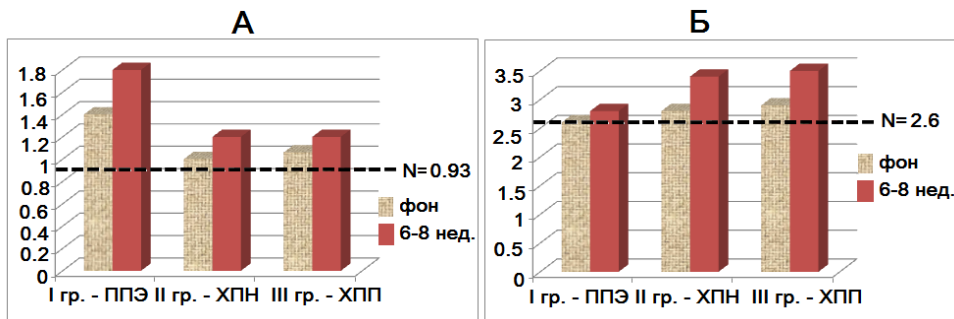


Рисунок 5. А - Динамика уровней липопротеидов высокой плотности (ммоль/л) ; Б - Динамика уровней липопротеидов низкой плотности (ммоль/л) в исследуемых группах. N – нормативный показатель.

Средние уровни триглицеридов в I и III группах находились в нормативном диапазоне как до терапии оланзапином, так и после нее (рис.6А). В отличие от этого средние значения триглицеридов у больных с хронической шизофренией и нормативными значениями ИМТ превышали верхние границы нормы на всем протяжении исследования. Динамика частоты встречаемости гипертриглицеридемии по группам была следующей: I группа – с 7,1% до 14,3%; II группа – с 25% до 50%; III группа – с 28,6% до 50% случаев.

Динамика изменений уровня глюкозы не имела различий в выделенных группах – происходило значимое повышение средних показателей: ППЭ – фон $4,96 \pm 0,32$ ммоль/л; 6-8 неделя – $5,22 \pm 0,26$ ммоль/л ($p=0,02$); ХПН – $4,8 \pm 0,54$ до $5,57 \pm 0,49$ ммоль/л ($p=0,0013$) соответственно; ХПП – $5,27 \pm 0,52$ ммоль/л до $5,85 \pm 0,47$ ммоль/л ($p=0,013$) соответственно. В группе ППЭ у 7,1% пациентов отмечалась фоновая гипергликемия. Ее частота к концу терапии возросла до 14,3%. Во II группе фоновые уровни глюкозы соответствовали нормативным показателям, и только на 6-8 неделе у 20% пациентов была выявлена гипергликемия. В III группе частота гипергликемии увеличилась с 21,4% до 50% случаев. Межгрупповых значимых различий уровней глюкозы не выявлено (рис.6 Б).

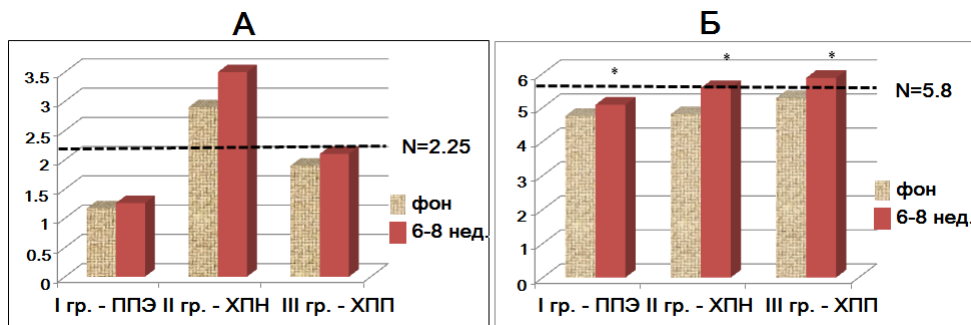


Рисунок 6. А - Динамика уровней триглицеридов (ммоль/л); Б - Динамика уровней глюкозы (ммоль/л) в исследуемых группах. * – значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона). N – нормативный показатель.

Данные о динамике уровней кортизола представлены на рис.7А. Как видно из данных рис.7А, фоновые уровни кортизола в I и III группах превышали нормативные

показатели: ППЭ – $682,7 \pm 305,4$ нмоль/л и $701,9,7 \pm 203,4$ нмоль/л соответственно. В процессе терапии оланзапином происходило снижение средних уровней кортизола во все трех группах и на 6-8 неделе терапии средние значения гормона не превышали референтных пределов. Значимых внутри- и межгрупповых различий уровней кортизола не обнаружено. Частота встречаемости гиперкортизолемии у пациентов также снижалась: ППЭ – с 38,5% до 23%; ХПН – с 25% до 20%; ХПП – с 42,9% до 35,7% случаев.

Средние уровни ДГЭА-С у обследованных пациентов не превышали нормативные показатели на всем протяжении терапии (рис.7Б). Вместе с тем, динамика уровней гормона была различной. У больных с ППЭ на всем протяжении исследования указанные показатели не изменялись. У больных с хронической формой шизофрении отмечалась тенденция к повышению средних значений ДГЭА-С независимо от показателей ИМТ. Частота встречаемости пациентов с незначительным превышением верхних референтных значений: I группа фон – 23%; 6-8 неделя – 19,5%; II группа – 15% и 30% и соответственно; III группа – 14,2% и 28,6% соответственно. Кроме того, у пациентов с ППЭ в 7,7% случаев отмечались низкие (ниже нижней границы нормы) показатели ДГЭА-С на протяжении всего исследования.

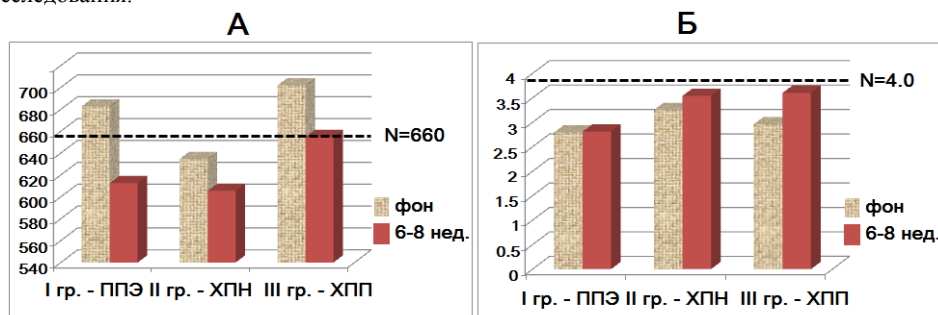


Рисунок 7. А - Динамика уровней кортизола (Нмоль/л); Б - Динамика уровней ДГЭА-С (мкг/мл) в исследуемых группах. N – нормативный показатель.

Данные корреляционного анализа представлены в табл. 5. Как видно из приведенных данных, у пациентов с ППЭ, как и у пациентов с хронической шизофренией и нормативными значениями ИМТ до начала терапии, высокие уровни холестерина положительно коррелировали с высокими уровнями ЛПНП. После проведения купирующей терапии оланзапином в I группе (ППЭ) обнаруживалась положительная корреляция холестерина с ЛПНП, глюкозой и триглицеридами, а у пациентов II группы (ХПН) – только между показателями холестерина и триглицеридов. Корреляционный анализ в III группе (ХПП) не проводился в связи с малочисленностью пациентов. Важным является то обстоятельство, что полученные значимые корреляции включали не только взаимосвязи между показателями липидного профиля и глюкозы, но также взаимосвязи между гормональными, биохимическими и антропометрическими параметрами. В частности, у больных с ППЭ выявились фоновые положительные взаимосвязи между ДГЭА-С и ЛПНП. У больных с хронической шизофренией (нормативные значения ИМТ) высокие уровни ДГЭА-С соответствовали высоким уровнями холестерина в конце терапии. Кроме того, у указанных пациентов отмечены фоновые положительные корреляции между уровнями кортизола и ДГЭА-С и положительные корреляционные связи между ДГЭА-С и ИМТ по окончании терапии.

Таблица 5. Коэффициенты корреляции изученных показателей в группах ППЭ и ХПН

Показатели 1 группы	Показатели 2 группы	r	p
ДГЭА-С – ППЭ (1)	ЛПНП – ППЭ (1)	0,53	0,02
Холестерин – ППЭ (1)	ЛПНП – ППЭ (1)	0,68	0,0008
Холестерин – ППЭ (2)	Глюкоза – ППЭ (2)	0,51	0,01
Холестерин – ППЭ (2)	Триглицериды – ППЭ (2)	0,85	0,00004
Холестерин – ППЭ (2)	ЛПНП – ППЭ (2)	0,8	0,000035
ЛПНП – ППЭ (2)	Триглицериды – ППЭ (2)	0,5	0,04
Кортизол – ХПН (1)	ДГЭА-С – ХПН (1)	0,49	0,027
ДГЭА-С – ХПН (2)	Холестерин – ХПН (2)	0,8	0,002
ДГЭА-С – ХПН (2)	ИМТ – ХПН (2)	0,89	0,006
Холестерин – ХПН (1)	ЛПНП – ХПН (1)	0,85	0,0037
Холестерин – ХПН (2)	Триглицериды – ХПН (2)	0,9	0,0037

Примечание: (1) – фоновое значение; (2) – после терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования получены данные о том, что у пациентов с ППЭ выявляется повышенная активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Сходные результаты продемонстрированы в научных исследованиях [Ryan M.C. et al., 2004; Mondelli V. et al., 2010]. По данным ряда авторов, у пациентов с шизофренией выявляется повышенный уровень кортизола по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев [Hori H. et al., 2012; Murri M.V. et al., 2012; Girshkin L. et al., 2014], что демонстрирует вовлеченность ГГА-оси в патофизиологические процессы при шизофрении. Соответственно, высокие показатели основных стресс-гормонов ГГА-оси – кортизола и ДГЭА-С, могут быть потенциальными биологическими маркерами тяжести психопатологической симптоматики. Обобщенные результаты нашего исследования о наличии значимо повышенного фонового показателя кортизола у пациентов вне зависимости от пола с ППЭ по сравнению с контрольной группой здоровых и уровня ДГЭА-С у мужчин, в целом согласуются с результатами ряда исследований, отмеченных ранее. По всей вероятности, повышение уровней кортизола связано с обострением психопатологической симптоматики, что не противоречит стресс-теории шизофрении. Наличие значимо повышенного показателя ДГЭА-С только у мужчин с ППЭ связано, с одной стороны, с влиянием гендерного фактора на функционирование ГГА-оси, что также соотносится с данными научной литературы [Orentreich N. et al., 1984; Strous R. D. et al., 2004], а с другой - подтверждает нейропротективную функцию ДГЭА-С в компенсации нейротоксического воздействия кортизола на мозг. Также повышение уровня кортизола и ДГЭА-С у мужчин может свидетельствовать об их более «адаптивной» реакции на стресс. Выявленное значимое повышение показателей кортизола вне зависимости от гендерного фактора с тяжелой психопатологической симптоматикой в сравнении с группой контроля, возможно, связано со стресс-ответом. Подтверждение активности ГГА-оси у 55 пациентов с ППЭ и ее связь с

тяжестью различной психопатологической симптоматики по шкале PANSS было продемонстрировано при исследовании кортизола после пробуждения и его суточного уровня в слюне [Belvederi Murri M. et al., 2012]. Наличие в нашем исследовании значимого повышенного показателя ДГЭА-С у пациентов мужского пола с легкой степенью выраженности психопатологической симптоматики не находит подтверждения в научной литературе и нуждается в дополнительном анализе. Обобщая полученные результаты, важно отметить сходство динамик уровней изученных гормонов в процессе антипсихотической терапии у пациентов с ППЭ и хронически больных: у R мужчин и женщин динамика уровней ДГЭА-С и кортизола была схожа, что в свою очередь может свидетельствовать о более стабильном (гармоничном) состоянии ГГА-оси. У больных без терапевтического эффекта (NR) отмечается разнонаправленная динамика исследуемых гормонов, что позволяет предположить наличие патологической дисрегуляции ГГА-оси. Наличие самого высокого фонового уровня кортизола и ДГЭА-С у мужчин ППЭ NR в отличие от женщин может свидетельствовать о гендерной уязвимости ГГА-оси, а также о неустойчивости состояния стрессовой системы при отсутствии положительной терапевтической динамики – наличие значимого снижения в середине исследования и повышение к окончанию терапии показателей кортизола, и повышение средних значений ДГЭА-С от этапа к этапу. Анализ результатов исследования показателей липидного профиля и глюкозы показал, что у пациентов с ППЭ еще до начала антипсихотической терапии выявляются отдельные компоненты МС: гиперхолестеринемия – 14,3% случаев; гипертриглицеридемия – 7,1% случаев; гипергликемия – 7,1% случаев. При этом масса тела пациентов находилась в нормативном диапазоне. Частота повышения ряда показателей МС у больных с хронической шизофренией до начала терапии как с повышенным ИМТ, так и с его нормативными значениями, оказалась значимо выше по сравнению с пациентами с ППЭ (гиперхолестеринемия от 30 % до 35,6%; гипертриглицеридемия от 25% до 28,6%; гипергликемия в 21,4% случаев). Это может свидетельствовать о том, что у больных с ППЭ отдельные проявления дислипидемии связаны с влиянием на метаболические процессы самого психического заболевания, а у больных с хронической шизофренией нельзя исключить влияния на изученные показатели ожирения и предшествующей ПФТ. Таким образом, в работе показана значимая роль нейроэндокринных дисфункций в патофизиологических механизмах ППЭ, терапевтическом ответе на антипсихотическую терапию и формировании метаболического синдрома. Полученные результаты позволяют предположить, что пациенты с ППЭ представляют собой модель для уточнения различных аспектов взаимосвязи между эндокринной системой и ЦНС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные результаты подтверждают целесообразность проведения комплексного клинико-психопатологического и гормонального исследования у пациентов с ППЭ до назначения ПФТ с целью уточнения наличия дисрегуляции ГГА-оси.
2. Назначение антипсихотической терапии больным с ППЭ и хронической шизофренией требует учета гендерной принадлежности пациента и выраженности психопатологической симптоматики с целью минимизации развития дисбаланса ГГА-оси.
3. Выявленные предикторы эффективности терапии могут быть использованы в психиатрической практике в прогностических целях с учетом гендерного фактора при проведении терапии антипсихотиками.
4. Регулярный (фоновый и динамический) мониторинг биохимических, гормональных и антропометрических показателей необходим на практике для назначения антипсихотических препаратов для уменьшения метаболического эффекта у больных.

ВЫВОДЫ

1. У больных с ППЭ по сравнению с контрольной группой выявлено значимое повышение средних фоновых значений уровня кортизола у мужчин и у женщин с выраженной психопатологической симптоматикой, а также уровня ДГЭА-С у мужчин с менее выраженной психопатологической симптоматикой.
2. В процессе антипсихотической терапии с учетом гендерного фактора и тяжести психопатологической симптоматики у группы больных с ППЭ были выявлены:
а) у женщин - однонаправленность изменений средних общегрупповых показателей кортизола и ДГЭА-С в течении терапии; у мужчин – снижение уровня кортизола на фоне повышения ДГЭА-С, что свидетельствует об ее успешности; б) наибольший показатель уровня кортизола и ДГЭА-С у женщин с нерезко выраженными психопатологическими нарушениями на 2 этапе терапии, что подтверждает важную роль ДГЭА-С в компенсации нейротоксического воздействия кортизола на ЦНС.
3. Выявлено, что у пациентов-респондеров динамика показателей кортизола и ДГЭА-С в группах с ППЭ и хронически больных, вне зависимости от пола, в отличие от нонреспондеров, носила однонаправленный характер, что соответствует представлениям о более физиологических стресс-реакциях ГГА-оси у пациентов в случае успешности терапии и может являться предиктором ее эффективности. Выявленный разнонаправленный характер динамики исследуемых гормонов у нонреспондеров, как показатель отсутствия эффективности антипсихотической терапии может свидетельствовать о более тяжелом дисбалансе ГГА-оси, связанном с патологической стрессогенной реакцией в условиях антипсихотической терапии оланзапином.
4. Значимое возрастание частоты и уровня дислипидемических проявлений МС, а также значимая положительная корреляция между биохимическими параметрами и ИМТ, особенно по окончании купирующей терапии оланзапином у больных с ППЭ свидетельствуют о роли фармакогенного фактора в формировании дисбаланса гомеостаза и риска развития метаболического синдрома.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лорикян А.Г., Горобец Л.Н., Кутузова Н.М. « Исследование динамики кортизола и дегидроэпиандростерон- сульфата у больных с первым эпизодом шизофрении» // XXV Международная зимняя молодёжная научная школа «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии» посвященная 30-летию Научно-образовательного центра ИБХ РАН Москва, 2013 , С. 121
2. Горобец Л.Н., Лорикян А.Г., Литвинов А.В. Особенности динамики уровней кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у больных ППЭ как предиктор эффективности антипсихотической терапии: тез. докл. //Сб. материалов науч. конф. «Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии» (Самара, 19-21 сентября 2013 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации и др. Самара, С. 104.
3. Горобец Л.Н., Лорикян А.Г., Кутузова Н.М. Особенности секреции кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у больных с первым психотическим эпизодом // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 2. С. 5-10.
4. Горобец Л.Н., Лорикян А.Г., Кутузова Н.М. Сравнительная динамика уровней кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у больных с первым психотическим эпизодом и хронической шизофренией в процессе терапии оланзапином с учетом оценки терапевтического эффекта // Психиатрия и психофармакотерапия. 2014. № 03. С. 19-24.
5. Лорикян А.Г., Кутузова Н.М., Горобец Л.Н. Анализ динамики гормональных маркеров (кортизол и дегидроэпиандростерон-сульфат) у больных шизофренией. // Труды научной конференции и круглого стола, посвященные приоритетным исследованиям в области естественных наук – М.:МПГУ, 2014. С. 48-53.
6. Горобец Л.Н., Лорикян А.Г., Кутузова Н.М. Гормональные биомаркеры эффективности антипсихотической терапии у больных с первым психотическим эпизодом: тез. докл. // Сб. материалов науч. конф. «Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?» (Санкт-Петербург, 14-17 мая 2014 г.) / Российское общество психиатров и др. Санкт-Петербург: Альта Астра, 2014. С. 773-774.
7. Лорикян А.Г., Горобец Л.Н. Стресс гормоны - кортизол и дегидроэпиандростерон-сульфат в патофизиологии первого психотического эпизода. 4-й международный медицинский конгресс Армении «Вместе во имя здоровой нации» // Сборник материалов, Ереван, 2-4 июля 2015 г, С.161-162
8. Горобец Л.Н., Лорикян А.Г. Гормональные предикторы эффективности антипсихотической терапии у больных с первым психотическим эпизодом (ППЭ): тез. докл. // Сб. материалов науч. конф. «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы» (Казань, 23-26 сентября 2015 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Министерство здравоохранения Республики Татарстан, и др. Санкт-Петербург: ООО «Альта Астра», 2015. С. 99-100.

9. Горобец Л.Н., Лорикян А.Г., Кутузова Н.М. Роль стероидных гормонов в патофизиологии первого психотического эпизода // Наука и Школа. 2015. № 1. С. 122-128.
10. Горобец Л.Н., Лорикян А.Г. Состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у больных с первым психотическим эпизодом в процессе антипсихотической терапии оланзапином // Фарматека. 2015. № 7. С. 51-55.
11. Лорикян А.Г., Горобец Л.Н. Гендерная специфичность гормональной предикции эффективности антипсихотической терапии при первом психотическом эпизоде (ППЭ) // Сб. материалов III-ей Всероссийской Костромской школы молодых ученых и специалистов в области психического здоровья (Кострома, 19-22 апреля 2016 г.), С.139-141.
12. Лорикян А. Г. Биологические маркеры гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси в роли индикаторов стресс-ответа при первом психотическом эпизоде// Медицинская Наука Армении.2018. Т. LVIII. №1. С. 58-71.
13. Лорикян А. Г. Динамика показателей липидного профиля как фактор риска развития метаболических нарушений у больных шизофренией //Вопросы теоретической и клинической медицины. 2018. № 3 (120). С. 31-34.
14. Лорикян А.Г.,Горобец Л.Н.Динамический мониторинг кортизола и биохимических показателей риска развития метаболического синдрома у больных шизофренией // Медицинская Наука Армении. 2018. Т. LVIII. №3. С. 94-102.

ԼՈՐԻԿՅԱՆ ԱՆԻ ԳԱԳԻԿԻ

ՆՅԱՐԴԱԷՆԴՈՎՐԻՆ ՖՈՒՆԿՑԻԱՆԵՐԻ ԽԱՆԳԱՐՄԱՆ ԱԽՏԱՖԻԶԻՈՒՈՂՈՎԱԿԱՆ ԱՍՊԵԿՏՆԵՐԸ ԱՌԱՋԻՆ ՊՍԻԽՈՏԻԿ ԷՊԻԶՈՂՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա Մ Փ Ո Փ Ա Գ Ի Ր

Հոգեկան հիվանդությունների ախտագենետիկական և ախտաֆիզիոլոգիական մեխանիզմների բազմազործոն տեսակետների շարքում կարևոր դեր է հատկացվում հիպոթալամուս-հիպոֆիզ-մակերիկամ (<<Ս) առանցք-համակարգի խանգարումներին: Հոգեախտաբանական սիմպտոմների ծանրության կենսամարկերների որոշման, հակապսիխոտիկ թերապիայի արդյունավետության նախանշանների որոնման, ինչպես նաև հակապսիխոտիկ թերապիայի ընթացքում նյութափոխանակային համախտանիշի զարգացման ռիսկի կանխատեսման նպատակով հորմոնային, կենսաքիմիական և մարդաչափական ցուցանիշների ուսումնասիրության անհրաժեշտությունը շարունակում է մնալ արդիական առաջին պսիխոտիկ էպիզոդով (ԱՊԷ) հիվանդների համար: Այս աշխատանքում ներկայացված են այնպիսի տվյալներ, որոնք նպաստում են հորմոնային նախանշանների որոշման թերապիայի արդյունավետությունը՝ հնարավորություն տալով

նվազագույնի հասցնել օլանզապինով թերապիայի պայմաններում նյարդաէնդոկրին երկրորդային ազդեցությունների զարգացումը ԱՊԷ-ով հիվանդների մոտ: ԱՊԷ-ով հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է կորտիզոլի միջին ֆոնային ցուցանիշների զգալի բարձրացում՝ խիստ արտահայտված հոգեախտաբանական ախտանիշներ ունեցող տղամարդկանց և կանանց մոտ, ինչպես նաև դիհիդրոէպիանդրոստերոն սուլֆատի (ԴՀԷԱ-Ս) զգալի բարձրացում՝ համեմատաբար նվազ արտահայտված հոգեախտաբանական ախտանիշներ ունեցող տղամարդկանց մոտ: Հաշվի առնելով գենդերային գործոնը և հոգեախտաբանական ախտանիշների ծանրությունը՝ ԱՊԷ-ով հիվանդների խմբում հակապսիխոտիկ բուժման գործընթացում հայտնաբերվել է. ա) կանանց մոտ՝ կորտիզոլի և ԴՀԷԱ-Ս-ի խմբային միջին ընդհանուր ցուցանիշների փոփոխությունների միաուղղվածություն թերապիայի ընթացքում, և տղամարդկանց մոտ՝ կորտիզոլի մակարդակի նվազում ԴՀԷԱ-Ս-ի աճման ֆոնի վրա, ինչը վկայում է հաջողված թերապիայի մասին, բ) կորտիզոլի և ԴՀԷԱ-Ս-ի մակարդակների առավելագույն ցուցանիշ թերապիայի 2-րդ փուլում թույլ արտահայտված հոգեախտաբանական խանգարումներ ունեցող կանանց մոտ, ինչը հաստատում է ԴՀԷԱ-Ս-ի կարևոր դերը կենտրոնական նյարդային համակարգի վրա կորտիզոլի նեյրոտրոքսիկ ազդեցությունների փոխհատուցողական գործընթացում: Բացահայտվել է, որ խրոնիկ հիվանդների և ԱՊԷ-ով թերապիա ստացած խմբերի միջև, անկախ սեռից, ի տարբերություն թերապիա չստացածների, կորտիզոլի և ԴՀԷԱ-Ս-ի դինամիկան կրում է նմանատիպ բնույթ, ինչը հիվանդների մոտ համապատասխանում է ՀՀՄ-առանցք-համակարգի առավել ֆիզիոլոգիական սթրես ռեակցիաների մասին պատկերացումներին թերապիայի հաջողվածության դեպքում: Թերապիա չստացածների մոտ հետազոտվող հորմոնների դինամիկայի տարաբնույթ ուղղվածությունը, կարող է որակվել որպես հակապսիխոտիկ թերապիայի արդյունավետության բացակայություն, վկայելով ՀՀՄ-առանցքի առավել մեծ անհավասարակշռության մասին, ինչը կապված է օլանզապինով թերապիայի ընթացքում ախտաբանական սթրեսային հակազդեցության հետ: Նյութափոխանակային համախտանիշի լիպիդային խանգարման դրսևորումների մակարդակի և հաճախականության զգալի աճը, ինչպես նաև կենսաքիմիական ցուցանիշների և մարմնի զանգվածի ցուցիչի միջև արտահայտված դրական հարաբերակցությունը՝ հատկապես օլանզապինի թերապիայի վերջում ԱՊԷ-ով հիվանդների շրջանում վկայում են ֆարմակոգեն գործոնի դերի մասին հոմեոստազի հավասարակշռության խանգարման ձևավորման և նյութափոխանակային համախտանիշի զարգացման ռիսկի գործում: Ընդհանուր առմամբ, կանխարգելիչ նպատակներով կենսաքիմիական, հորմոնային և մարդաչափական ցուցանիշների ֆոնային և դինամիկ մոնիտորինգը հնարավորություն է տալիս նվազագույնի հասցնել ՀՀՄ-առանցք-համակարգի անհավասարակշռությունը և բուժման հետագա «նյութափոխանակային» ազդեցությունները ԱՊԷ-ով հիվանդների շրջանում: Արդյունքներն ապացուցում են, որ ԱՊԷ-ով հիվանդների մոտ ՀՀՄ առանցք-համակարգի խանգարման առանձնահատկությունները բացահայտելու համար նպատակահարմար է իրականացնել համալիր կլինիկա-հոգեախթոլոգիական և հորմոնային հետազոտություններ՝ նախքան հակապսիխոտիկ թերապիայի նշանակումը:

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF NEUROENDOCRINE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH THE FIRST EPISODE PSYCHOSIS

S U M M A R Y

The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) system dysfunction plays a pivotal role in multifactorial aspects of pathogenesis and pathophysiological mechanisms of mental diseases. In patients with a first episode psychosis (FEP), the study of hormonal, biochemical and anthropometric parameters to identify biomarkers that can predict severity of psychopathological symptoms, search for predictors of the efficacy of antipsychotic therapy, as well as to predict the risk of metabolic syndrome in antipsychotic therapy remains an urgent issue. Data of present study highlight the critical importance of determination of hormonal predictors of the efficacy of therapy, which make it possible to minimize neuroendocrine-related side effects of treatment with olanzapine in patients with FEP. In patients with FEP, a significant increase in mean baseline values of cortisol levels in men and women with severe psychopathological symptoms, as well as the level of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-sulfate) in men with less severe psychopathological symptoms was revealed. During antipsychotic therapy with a gender perspective and the severity of psychopathological symptoms in the group of patients with FEP, have been identified: a) in women-unidirectional changes in indices in mean total group of cortisol and DHEA-sulfate during therapy; in men-a decrease in cortisol levels, against increase in DHEA-sulfate, proving its effectiveness; b) the highest level of cortisol and DHEA-sulfate in women with mild psychopathological disorders in the 2nd phase of therapy, which confirms the importance of DHEA-sulfate to compensate for neurotoxic effects of cortisol on CNS.

It was revealed that dynamics of cortisol and DHEA-sulfate indices in patients responders with FEP and chronically ill patients, regardless of gender, in contrast to nonresponders, was unidirectional, which is consistent with the idea of more physiological stress-reactions of the HPA-axis in patients in case of effective therapy. Multidirectional feature of the dynamics of hormones of the present study was identified in nonresponders as a sign of inefficiency in the antipsychotic therapy related to more severe imbalance in the HPA-axis associated with pathological stress response in the treatment with the antipsychotic drug olanzapine. Significant increase in the frequency and level of dyslipidemia associated with the metabolic syndrome, as well as a significant positive correlation between biochemical parameters and body mass index, especially following termination of olanzapine treatment in patients with FEP highlight the role of pharmacogenomic factor in the formation of an imbalance of homeostasis and the risk of developing metabolic syndrome. In general, background and dynamic monitoring of biochemical, hormonal and anthropometric parameters for prognostic purposes provides an opportunity to minimize the imbalance in the HPA system and the subsequent «metabolic» effects of therapy in patients with FEP. The results prove the expediency of complex clinical-psychopathological and hormonal study with the purpose of revealing the features of the HPA system disruption prior antipsychotic prescribing in patients.

