

ИММУНОЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ В ПРОЦЕССЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

© 2019 г. О. А. Лобачева*, Т. П. Ветлугина, Е. Г. Корнетова,
А. В. Семке

*E-mail: oalobacheva@mail.ru

НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского
медицинского центра Российской академии наук», Томск, Россия

Поступила: 14.03.2019. Принята: 26.03.2019

Изучение динамики иммуноэндокринных параметров у 27 больных шизофренией показало, что острый период шизофрении после длительного поддерживающего лечения кветиапином сопровождается иммуногормональным дисбалансом, характеризующимся клеточным иммунодефицитом, увеличением концентрации ТТГ, снижением уровня тиреоидных гормонов и длительным повышением уровня кортизола в крови. Полученные данные позволяют в дальнейшем выявить критерии персонализированного подхода к лечению пациентов с возможным присоединением дополнительной фармакотерапии с первых дней поступления пациентов в стационар.

Ключевые слова: шизофрения, кветиапин, параметры иммунитета, гормоны

DOI: 10.31857/S102872210006632-0

Адрес: 634014, Томск, ул. Алеутская, 4., НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, Лобачева Ольга Анатольевна. Тел.: +7(3822)724-415, +79138893396 (моб.)

E-mail: oalobacheva@mail.ru

Авторы:

Лобачева О. А., д.м.н., в.н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, Россия;

Ветлугина Т. П., д.б.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, в.н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, Россия;

Корнетова Е. Г., д.м.н., в.н.с. отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, Россия;

Семке А. В., д.м.н., проф., заведующий отделением эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Основным способом лечения шизофрении является длительная антипсихотическая терапия, которая улучшает долгосрочный прогноз заболевания и способствует его переходу в состояние ремиссии. Длительное употребление антипсихотиков кроме основного антипсихотического действия приводит к нарушению нейроиммуноэндокринного взаимодействия, которое,

являясь важным звеном патогенеза психических расстройств, утяжеляет клиническую картину заболевания, способствует формированию терапевтической резистентности, нежелательных побочных явлений психотропной терапии, снижает эффективность лечения пациентов [1–3].

Несмотря на то, что в литературе накапливаются данные по сравнительному влиянию применения типичных и атипичных антипсихотиков на гомеостатические системы организма [1, 4, 5], изучение нейроиммуноэндокринных взаимоотношений в процессе длительного применения атипичных антипсихотиков является актуальным для разработки методов повышения эффективности терапии и поиска критериев дифференцированного назначения антипсихотиков.

Целью настоящего исследования было изучение влияния длительной терапии атипичным нейролептиком кветиапином на показатели иммунитета и уровни гормонов у больных шизофренией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 27 больных шизофренией (диагноз по МКБ-10 F20.01, F20.02) с давностью катмнеза заболевания не менее

1 года, в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст $32,19 \pm 2,23$ лет), принимавших кветиапин в качестве базисной противорецидивной терапии не менее 6 месяцев перед поступлением в стационар.

Лабораторное обследование включало фенотипирование иммунокомпетентных клеток по кластерам дифференцировки CD методом проточной цитометрии (цитометр FACS Calibur, BD, США; набор реактивов MultiTEST IMK Kit Reagent, BD, США), определение иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA методом ИФА, циркулирующих иммунных комплексов ЦИК, концентраций гормонов в сыворотке крови (кортизол, пролактин, тиреотропный гормон (ТТГ), трийодтиронин свободный (Т3) и тироксин свободный (Т4) методом ИФА (наборы ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Исследование проводилось в двух точках: 1-я – при поступлении пациента в стационар в период обострения, 2-я – через 4–6 недель терапии. Контроль – 76 практически здоровых лиц.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета STATISTICA для Windows (V.12.0). Описательная статистика представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом (LQ; UQ). Применяли U-критерий Манна-Уитни для сравнения независимых выборок, корреляционный анализ проводился с расчетом коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r_s). За критический уровень значимости p был принят 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-й точке исследования выявлено изменение субпопуляционного состава лимфоцитов крови: по сравнению со здоровыми лицами выявлено снижение количества $CD3^+CD19^-$ (59 (51; 69)% и 76 (69; 80)% в контроле, $p=0,040$) и $CD3^+CD4^+$ -клеток (43 (32; 49)% и 48 (43; 55)% в контроле, $p=0,007$), повышение численности $CD3^+HLADR^+$ -лимфоцитов (18 (12; 26)% и 14 (12; 14)% в контроле, $p=0,004$), $CD3^+CD16^+CD56^+$ (14 (12; 18)% и 5 (4; 7)% в контроле, $p=0,001$) на фоне увеличения уровня кортизола (677,80 (574,90; 888,80) нмоль/л и 460,48 (359,8; 538,10) нмоль/л в контроле, $p=0,001$), ТТГ (2,50 (1,60; 3,60) мМЕ/л и 1,28 (0,74; 1,68) мМЕ/л в контроле, $p=0,008$), и снижения Т3 (1,45 (1,20; 2,80) пмоль/л и 5,16 (4,40; 5,39) пмоль/л в контроле, $p=0,007$) и Т4 (11,20 (9,20; 13,0) пмоль/л и 18,40 (14,69; 22,73) пмоль/л в контроле, $p=0,003$). Уровень пролактина в 1-й точке ис-

следования практически не отличался от контрольного (198,20 (72,30; 447,30) и 245,06 (131,59; 420,35) мМЕ/л в контроле, $p=0,749$). В процессе лечения в стационаре позитивная динамика психопатологической симптоматики сопровождалась позитивной динамикой $CD3^+$ - и $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов, уровень кортизола и ТТГ оставался высоким на фоне тенденции к дальнейшему повышению уровня пролактина.

Корреляционный анализ выявил достоверные взаимосвязи между $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитами и пролактином ($r_s = -0,60$, $p=0,048$), ЦИК и кортизолом ($r_s=0,82$, $p=0,007$); усиливается вовлеченность в иммуноэндокринную интеграцию тиреотропного гормона: $CD3^+CD8^+$ и ТТГ ($r_s = -0,67$, $p=0,035$), $CD3^+CD16^+CD56^+$ и ТТГ ($r_s = -0,65$, $p=0,041$), $CD3^+CD95^+$ и ТТГ ($r_s=0,74$, $p=0,014$), IgA и ТТГ ($r_s = -0,81$, $p=0,004$) и тироксина: $CD3^+CD16^+56^+$ и Т4 ($r_s=0,63$, $p=0,050$), $CD3^+CD19^+$ и Т4 ($r_s=0,67$, $p=0,035$), $CD3^+CD95^+$ и Т4 ($r_s = -0,62$, $p=0,046$).

Таким образом, для острого периода шизофрении после длительного поддерживающего лечения кветиапином характерен иммуногормональный дисбаланс с клеточным иммунодефицитом, увеличением выработки тиреоидных гормонов, которые повышают метаболическую активность и чувствительность тканей организма к циркулирующим в крови катехоламинам, а также длительным повышением уровня кортизола в крови, что является одним из механизмов иммуносупрессии при шизофрении. Отсутствие повышенной секреции пролактина по данным литературы возможно связано с тем, что антипсихотики с низким сродством к D2-рецепторам (кветиапин) вызывают гиперпролактинемия в меньшей степени или характеризуются ее полным отсутствием [4]. В целом, полученные данные демонстрируют, что отклонения в системе нейроиммуноэндокринной регуляции являются единым патогенетическим механизмом развития эндогенных расстройств и позволяют в дальнейшем выявить критерии персонализированного подхода к лечению пациентов с возможным присоединением дополнительной фармакотерапии с первых дней поступления пациентов в стационар.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Теоретические и практические аспекты психонейроэндокринологии. / Под ред. проф. Л. Н. Горобец. М.: 2012, 40–57. [Theoretic and practical aspects of psychoneuroendocrinology. L. N. Gorobets, ed. Moscow: 2012, 40–57].

2. Müller N. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017, 19(1), 55–63.
3. Никитина В. Б., Лобачева О. А., Ветлугина Т. П., Аксенов М. М., Лебедева В. Ф. Нейроиммуноэндокринные нарушения при психических расстройствах и болезнях зависимости. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2018, 2(99), 45–55. [Nikitina V. B., Lobacheva O. A., Vetlugina T. P., Aksenov M. M., Lebedeva V. F. Neuroimmunoendocrine dysfunctions in mental disorders and addictions. *Siberian Journal of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2018, 2(99), 45–55].
4. Мосолов С. Н., Цукарзи Э. Э., Капилетти С. Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям. В кн.: *Биологические методы терапии психических расстройств* / Ред. Мосолов С. Н. Доказательная медицина – клинической практике. Москва, 2012, 11–61. [Mosolov S. N., Tsukarzi E. E., Kapiletti S. G. Antipsychotic pharmacotherapy of schizophrenia: from scientific data to clinical recommendations. In: *Biological methods of therapy of mental disorders.* S. N. Mosolov, ed. Evidence based medicine for clinical practice. – Moscow, 2012, 11–61].
5. Ветлугина Т. П., Лобачева О. А., Альперина Е. Л., Жукова Е. Н., Семке А. В., Никитина В. Б., Чейдо М. А., Идова Г. В. Клинико-экспериментальные исследования иммуномодулирующего эффекта amisulприда. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012, 12(67), 13–17. [Vetlugina T. P., Lobacheva O. A., Al'perina E. L., Zhukova E. N., Semke A. V., Nikitina V. B., Cheido M. A., Idova G. V. Clinical and experimental research of immunomodulatory effect of amisulpride. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012, 12(67), 13–17.].

IMMUNOENDOCRINE DISTURBANCES IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA IN THE PROCESS OF ANTIPSYCHOTIC THERAPY

© 2019 О. А. Lobacheva*, Т. П. Vetlugina, Е. Г. Kornetova, А. V. Semke

*E-mail: oalobacheva@mail.ru

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC), Tomsk, Russia

Received: 14.03.2019. **Accepted:** 26.03.2019

Study of dynamics of immunoendocrine parameters in 27 patients with schizophrenia has shown that acute period of schizophrenia after long-term maintenance treatment with quetiapine is accompanied by immune-hormonal imbalance characterized by cellular immune deficit, increase in the concentration thyroid-stimulating hormone, reduction in thyroid hormones and prolonged elevation of the level of cortisol in blood. The obtained data will allow further revealing the criteria of personalized approach to treatment of patients with possible joining additional pharmacotherapy from the first days of the admission of patients in the hospital.

Key words: schizophrenia, quetiapine, immune parameters, hormones

Authors:

Lobacheva O. A., ✉ MD, lead researcher of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC, Tomsk, Russia. **E-mail:** oalobacheva@mail.ru;

Vetlugina T. P., D. Sc., Prof., lead researcher of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Head of the Department of Biological Psychiatry and Narcology, Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC, Tomsk, Russia;

Kornetova E. G., MD., lead researcher of the Endogenous Disorders Department, Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC, Tomsk, Russia;

Semke A. V., MD., Prof., Head of the Endogenous Disorders Department, Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC, Tomsk, Russia.