

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КРАТКОСРОЧНОЙ КУПИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С РАННИМ НАЧАЛОМ С УЧЁТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА BDNF

<sup>1</sup>Колесниченко Е.В., <sup>1</sup>Барыльник Ю.Б., <sup>2</sup>Голимбет В.Е.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: [elena7610@yandex.ru](mailto:elena7610@yandex.ru)

<sup>2</sup>Научный центр психического здоровья РАМН, Москва, Россия (115522, Москва, Каширское шоссе, 34)

Было проведено исследование эффективности различных вариантов шестинедельной купирующей антипсихотической терапии у больных параноидной шизофренией с ранним началом в зависимости от полиморфизма Val66Met гена нейротрофического фактора головного мозга (BDNF). Обследовано 142 больных параноидной шизофренией с ранним началом, которые были госпитализированы в психиатрические стационары г. Саратова и Саратовской области (Россия) по поводу обострения психоза. У пациентов с наличием в генотипе аллеля Met для полиморфизма Val66Met гена BDNF эффективность антипсихотической терапии была ниже. Сделан вывод о связи полиморфизма Val66Met гена BDNF с эффективностью краткосрочной купирующей терапии параноидной шизофрении с ранним началом. Сделано предположение, что аллель Met детерминирует формирование резистентности к антипсихотической терапии в соответствии с критериями Кейна у больных параноидной шизофренией с ранними манифестами.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, шизофрения с ранним началом, ген BDNF, антипсихотические препараты.

## EFFICACY OF BRIEF ACUTE TREATMENT IN PATIENTS WITH PARANOID EARLY-ONSET SCHIZOPHRENIA DEPENDING BDNF GENE POLYMORPHISM

<sup>1</sup>Kolesnichenko E.V., <sup>1</sup>Barylник Y.B., <sup>2</sup>Golimbet V.E.

<sup>1</sup>Saratov State Medical University named V.I.Razumovsky, Saratov, Russia, (410012, Saratov, Bolshaya Kazachia st., 112), e-mail: [elena7610@yandex.ru](mailto:elena7610@yandex.ru)

<sup>2</sup>Mental Health Research Center Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia (115522, Moscow, Kashirskoye sh. 34)

We investigated the efficacy of different variants of six-week antipsychotic treatment in patients with paranoid schizophrenia with early onset depending on the polymorphism Val66Met brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF gene). We examined 142 patients with paranoid schizophrenia with early onset who were admitted to psychiatric hospitals of Saratov and Saratov region (Russia) for the exacerbation of psychosis. The efficacy of antipsychotic treatment was lower in patients with the presence of Met allele of Val66Met polymorphism of the BDNF gene. It is concluded that the relationship of the Val66Met polymorphism of the BDNF gene with the efficiency of short-term antipsychotic treatment of patients with paranoid schizophrenia with early onset. It is suggested that Met allele of Val66Met polymorphism of the BDNF gene determines the formation of resistance to antipsychotic treatment in accordance with the criteria of Kane in patients with paranoid schizophrenia with early onset.

Keywords: paranoid schizophrenia, schizophrenia with early-onset, the gene BDNF, antipsychotics.

Несмотря на успехи современной психофармакологии, фармакотерапия шизофрении по-прежнему является актуальной проблемой для клинической психиатрии. Остаётся насущным вопрос поиска предикторов ответа на антипсихотические препараты у страдающих шизофренией. Генетический материал, в отличие от клинических симптомов, психологических и биохимических показателей, лишен вариабельности. Стабильность генотипа обеспечивает преимущество молекулярно-генетической методологии в исследованиях, направленных на определение маркеров эффективности

психофармакотерапии. В литературе имеются указания на ряд фармакогенетических исследований антипсихотических средств, однако тактика назначения нейролептиков при шизофрении требует дальнейшей объективизации.

Параноидная шизофрения с ранним возрастом начала представляет особый интерес с клинической и генетической точек зрения в связи с рядом клинико-патогенетических особенностей и недостаточной изученностью. В литературе имеют место единичные сообщения о клинико-генетических особенностях эндогенных психозов с ранним началом [2, 3].

**Цель исследования:** определение эффективности терапии антипсихотическими препаратами больных параноидной шизофренией с ранним началом во взаимосвязи с полиморфизмом гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF).

#### **Материалы и методы**

В исследование были включены 142 пациента (средний возраст –  $29,7 \pm 0,8$  лет), страдающих параноидной шизофренией (F 20.0 по критериям МКБ-10) с ранней манифестацией заболевания (средний возраст манифестации –  $14,9 \pm 0,25$ ; длительность болезни –  $14,5 \pm 0,9$  лет), проходивших лечение в психиатрических стационарах г. Саратова и Саратовской области. Из них 63 женщины, 79 мужчин. Были исключены пациенты с первым психотическим эпизодом, так как считается, что чувствительность к терапии у данной категории выше, чем у пациентов на отдалённых этапах болезни [5]. Все пациенты ранее получали различные варианты купирующей и поддерживающей психофармакотерапии.

Молекулярно-генетическая часть исследования проводилась в лаборатории генетики НЦПЗ РАМН. Молекулярно-генетические исследования предусматривали выделение ДНК из крови и манипуляции с ДНК (полимеразная цепная реакция, гидролиз рестриктазами, электрофорез в агарозном и полиакриламидном гелях). Был исследован маркер: полиморфизм Val66Met (аллели Val и Met) для гена BDNF. Для снижения вероятности получения ложноположительных результатов в группе больных шизофренией, связанных с небольшим размером исследуемой выборки, было проведено объединение групп больных с выявленными генотипами. Подобное объединение генотипов считается корректным и ранее использовалось в ряде работ (Голимбет В.Е., 2003; Орлова В.А. 2000). Генотипы ValMet и MetMet гена BDNF объединили в группу, обозначенную Met+, генотип ValVal, соответственно, получил обозначение Met-.

На первом этапе исследования оценивалась эффективность краткосрочной купирующей шестинедельной терапии антипсихотиками. 73 пациента получали традиционные нейролептики (галоперидол или зуклопентиксол в среднетерапевтических

дозах в качестве монотерапии), 20 – терапию атипичными нейролептиками на примере рисперидона (в дозе от 4 до 8 мг в сутки), 49 обследованных пациентов получали сочетания традиционных и атипичных антипсихотических препаратов. Лечащими врачами назначались комбинации рисперидон + аминазин и галоперидол + клозапин. Клозапин и аминазин назначались лечащими врачами с учетом выраженного седативного эффекта на ночь (аминазин в дозе от 25 до 100 мг, клозапин в дозе 25 мг). Несмотря на существующее мнение о большей эффективности клозапина по сравнению с другими препаратами в случаях резистентности [4], в отечественной психиатрии устоялась традиция назначения клозапина (азалептин, лепонекс) с учётом его выраженного седативного эффекта, при этом, по мнению Г.Я. Авруцкого [1], клозапин уступает аминазину в непосредственном антипсихотическом эффекте. В этой связи указание на назначение пациентам клозапина не являлось критерием исключения.

Эффективность терапии оценивалась по выраженности психоза при рецидиве и результативности его купирования. Оценка данного параметра производилась по шкалам CGI-S (Clinical Global Impression) и CGI-C (Clinical Global Impression – Change). Клиническое улучшение соответствовало 2 или 3 баллам по шкале CGI-C, отсутствие улучшения или ухудшение – 4 или 5 баллам.

Достоверность различий процентного распределения пациентов между носителями альтернативных аллельных вариантов оценивали с помощью критерия углового преобразования Фишера ( $\phi^*_{эмп}$ ).

### Результаты:

В ходе оценки общей эффективности шестинедельной купирующей антипсихотической терапии в стационаре в зависимости от аллельного варианта изучаемого генетического полиморфизма отмечено, что в группе носителей аллеля Met для полиморфизма Val66Met гена BDNF процент наблюдений с клиническим улучшением на фоне лечения был достоверно ниже, чем в группе пациентов с отсутствием данного аллеля в генотипе (табл. 1).

**Таблица 1. Показатели CGI-C через 6 недель купирующей терапии у больных шизофренией (n=142) в зависимости от аллельного варианта гена BDNF (полиморфизм Val66Met)**

Аллельный вариант	CGI-C	
	Клиническое улучшение (баллы 2, 3)	Отсутствие улучшения или ухудшение (баллы 4, 5)
Met+ n= 34	15 (44,1%)	19 (55,9%)
Met- n=108	68 (62,96%)	40 (37,04%)
$\phi^*_{эмп} = 1.937$ ( $p < 0,05$ )		

\* - критерий углового преобразования Фишера для групп Met+ и Met-.

В группе пациентов, получавших терапию традиционными нейролептиками, каких-либо заметных различий распределения пациентов с наличием или отсутствием терапевтического эффекта между носителями альтернативных аллельных вариантов гена BDNF выявлено не было (табл. 2).

**Таблица 2. Показатели CGI-C через 6 недель купирующей терапии традиционными нейролептиками у больных шизофренией (n=73) в зависимости от аллельного варианта гена BDNF (полиморфизм Val66Met)**

Аллельный вариант	CGI-C	
	Клиническое улучшение (баллы 2, 3)	Отсутствие улучшения или ухудшение (баллы 4, 5)
Met+ n= 20	10 (50%)	10(50%)
Met- n=53	29 (55%)	24(45%)
$\phi^*_{эмп} = 0,428$ ( $p > 0,05$ )		

\* - критерий углового преобразования Фишера для групп Met+ и Met-.

При исследовании шестинедельной терапии атипичными антипсихотиками на примере рисперидона у носителей аллеля Met гена BDNF клиническое улучшение отсутствовало в 100% наблюдений, тогда как в группе с генотипом Met- клиническое улучшение отсутствовало в 16 % наблюдений. В связи с малым количеством наблюдений различия не являлись достоверными (табл. 3).

**Таблица 3. Показатели CGI-C через 6 недель купирующей терапии рисперидоном у больных шизофренией (n=20) в зависимости от аллельного варианта гена BDNF (полиморфизм Val66Met)**

Аллельный вариант	CGI-C	
	Клиническое улучшение (баллы 2, 3)	Отсутствие улучшения или ухудшение (баллы 4, 5)
Met+ n= 2	0 (0%)	2(100%)
Met- n=18	15 (84%)	3(16%)

При назначении шестинедельной комбинированной терапии у носителей аллеля Met гена BDNF в большинстве случаев наблюдалось клиническое ухудшение, тогда как в группе с отсутствием данного аллеля в генотипе ситуация была обратной. Однако различия не достигали статистической значимости (табл. 4).

**Таблица 4. Показатели CGI-C через 6 недель купирующей комбинированной терапии у больных шизофренией (n=49) в зависимости от аллельного варианта гена BDNF (полиморфизм Val66Met)**

Аллельный вариант	CGI-C	
	Клиническое улучшение	Отсутствие улучшения или ухудшение

	(баллы 2, 3)	(баллы 4, 5)
Met+ n= 13	5 (38%)	8(62%)
Met- n=36	23 (64%)	13(36%)
$\phi^*_{эмп} = 1.589$ ( $p > 0,05$ )		

\* - критерий углового преобразования Фишера для групп Met+ и Met-.

На втором этапе исследования среди обследованных пациентов в соответствии с критериями Кейна [4] была выделена группа терапевтически резистентных. В группе пациентов с терапевтической резистентностью частота встречаемости генотипа Met+ для гена BDNF была несколько выше (различия считались достоверными,  $p < 0,05$ ) (табл. 5).

**Таблица 5. Сравнение встречаемости аллельных вариантов гена BDNF (полиморфизм Val66Met) у больных шизофренией с учётом отсутствия или наличия резистентности к психофармакотерапии (по критериям Кейна)**

Аллельный вариант	Группа резистентных (n=58)	Группа без резистентности (n = 84)
Met+	19 (32,8%)	15 (17,9%)
Met-	39 (67,2%)	69 (82,1%)
$\phi^*_{эмп} = 2.027$ ( $p < 0,05$ )		

\* - критерий углового преобразования Фишера для частоты встречаемости аллельных вариантов гена BDNF в двух группах

### Вывод

На основании полученных результатов можно предположить, что наличие в генотипе аллеля Met для изучаемого полиморфизма Val66Met гена BDNF обуславливает тенденцию к меньшей эффективности краткосрочной купирующей терапии и детерминирует формирование резистентности к антипсихотической терапии у больных параноидной шизофренией с ранними манифестами.

### Список литературы

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1988. – С. 226.
2. Молекулярно-генетическое исследование манифестирующих в юношеском возрасте эндогенных приступообразных психозов / В.Е. Голимбет, В.Г. Каледя, М.В. Алфимова, Г.И. Коровайцева, О.М. Лаврушина, А.Н. Бархатова, С.В. Каспаров, Н.В. Иванова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Т. 107. - № 8. – С. 49-54.

3. Молекулярно-генетическое исследование шизофрении с ранним началом / С.А. Пахомова, Г.И. Коровайцева, М.Ю. Мончаковская, В.Б. Вильянов, Л.П. Фролова, С.В. Каспаров, Е.В. Колесниченко, В.Е. Голимбет // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – Т. 110. - № 2. – С. 66-69.
4. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.Y. Clozapin for the treatment-resistant schizophrenics: a double-blind comparison with chlorpromazine // Arch. Gen. Psychiatry. – 1988. – Vol. 45. – P. 789-796.
5. Salimi K., Jarskog L.F., Lieberman J.A. Antipsychotic drugs for first episode schizophrenia: a comparative review // CNS Drugs. – 2009. – Vol. 23. – P. 837-855.

**Рецензенты:**

Семке А.В., д.м.н., профессор, заведующий отделением эндогенных расстройств ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения РАМН, г. Томск.

Будза В.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г.Оренбург.