

Показатели кортизола и дегидроэпиандростеронсульфата как потенциальные биомаркеры эффективности терапии оланзапином у больных с первым психотическим эпизодом

Л.Н. Горобец, А.В. Литвинов, В.С. Буланов

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Недостаточное количество и противоречивость данных относительно состояния гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси у больных с первым психотическим эпизодом (ППЭ) диктует необходимость исследования уровней кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) в отношении уточнения их роли в патофизиологии шизофрении и возможности их использования в качестве биомаркеров эффективности антипсихотической терапии в клинической практике.

Цель исследования – изучение особенностей динамики уровней кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у больных с ППЭ и хронической шизофренией в процессе терапии оланзапином.

Материалы и методы. У 58 пациентов с ППЭ в процессе монотерапии оланзапином исследовали показатели кортизола и ДГЭА-С. Группу сравнения составляли 34 пациента на монотерапии оланзапином со средней длительностью психического заболевания 12,5 лет. Контрольную группу психически и соматически здоровых составляли 34 чел. Гормональные показатели определяли до начала терапии, через 3–4 и 6–8 недель терапии.

Результаты. Характерной особенностью динамики кортизола у респондеров в обеих группах больных является тенденция к незначительным колебаниям высоких уровней гормона к 3–4-й неделе исследования и снижению показателей к концу терапии (пациенты с ППЭ: фон – $732,8 \pm 64,0$ нмоль/л; 2-й этап – $735,6 \pm 61,9$ нмоль/л; 3-й этап – $680,4 \pm 62,7$ нмоль/л; больные с хронической шизофренией: фон – $695,7 \pm 122,1$ нмоль/л; 2-й этап – $635,1 \pm 82,1$ нмоль/л; 3-й этап – $588,9 \pm 71,0$ нмоль/л). Общей закономерностью, прослеживающейся в динамике показателей ДГЭА-С у респондеров исследуемых групп, являлось отсутствие значимых изменений в процессе терапии оланзапином (пациенты с ППЭ: фон – $3,7 \pm 0,54$ мгк/мл; 2-й этап – $3,7 \pm 0,44$ мгк/мл; 3-й этап – $3,57 \pm 0,40$ мгк/мл; больные с хронической шизофренией: фон – $3,9 \pm 0,59$ мгк/мл; 2-й этап – $3,8 \pm 0,55$ мгк/мл; 3-й этап – $3,7 \pm 0,55$ мгк/мл). У респондеров динамика показателей кортизола и ДГЭА-С носила однонаправленный характер. У нонреспондеров уровни кортизола и ДГЭА-С у больных с ППЭ и хронической шизофренией претерпевали более значительные разнонаправленные колебания (пациенты с ППЭ – кортизол: фон – $806,5 \pm 115,8$ нмоль/л; 2 этап – $622,6 \pm 63,7$ нмоль/л; 3 этап – $660,7 \pm 67,2$ нмоль/л; ДГЭА – С: фон – $674,7 \pm 72,0$ нмоль/л 2-й этап – $718,6 \pm 50,4$ нмоль/л; 3-й этап – $653,3 \pm 36,5$ нмоль/л; больные с хронической шизофренией – кортизол: фон – $674,7 \pm 72,0$ нмоль/л; 2 этап – $718,6 \pm 50,4$ нмоль/л; 3-й этап – $653,3 \pm 36,5$ нмоль/л; ДГЭА-С: фон – $3,9 \pm 0,59$ мгк/мл; 2-й этап – $3,8 \pm 0,55$ мгк/мл; 3-й этап – $3,7 \pm 0,55$ мгк/мл).

Выводы. Гормональными предикторами эффективности терапии оланзапином у больных с ППЭ и хронической шизофренией могут служить: незначительные изменения высоких показателей кортизола к 3–4-й неделе терапии; высокие показатели ДГЭА-С до начала и на 3–4-й неделе терапии, однонаправленность изменений показателей кортизола и ДГЭА-С, а также их соотношения к 3–4-й неделе терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первый психотический эпизод (ППЭ), кортизол, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), биомаркеры, оланзапин

КОНТАКТ: gorobetsln@mail.ru

Введение

В последние годы биомаркеры становятся объектами все возрастающего внимания специалистов всех медицинских направлений, но именно в области психиатрии они могут занять особую позицию. Это обусловлено тем обстоятельством, что до настоящего времени, несмотря на десятилетия интенсивных исследований, биологические основы психических заболеваний остаются в определенной степени более неоднозначными и противоречивыми, чем для многих соматических расстройств в отношении диагностической вариабельности, патофизиологии и ответа на терапию [1–6].

В этом контексте нейроэндокринная система, особенно гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось (ГГА-ось), представляет интерес для нейробиологических исследований, направленных на выяснение патофизиологических основ психических забо-

леваний, в том числе шизофрении [7–16]. В ряде исследований продемонстрировано повышение концентраций кортизола у больных с первым психотическим эпизодом (ППЭ) [17–19] и у больных хронической шизофренией в стадии обострения [20–23]. По данным Nugent et al. [24], повышение концентрации кортизола увеличивает риск развития психозов.

В последнее время отмечается повышенный интерес к изучению роли дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в патофизиологии психических заболеваний, который в его сульфатированной форме (ДГЭА-С) наиболее распространен у человека [25–28]. ДГЭА-С относится к нейростероидам, вырабатываемым в мозге, а также нейроактивным стероидом, продуцируемым в надпочечниках и гонадах и оказывающим воздействие на центральную нервную систему (ЦНС) [29–31]. Дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-С) представляет собой нейроактивный

стероид, взаимодействующий с N-метил-D-аспаратом (NMDA) и гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) [32, 33]. Также ДГЭА-С можно рассматривать как эндогенный нейропротективный фактор. Как известно, нейростероиды обладают антиглюкокортикоидными свойствами, защищая ЦНС от пагубного влияния высоких доз кортизола путем регуляции глюकोкортикоидной активности [34]. Снижение его уровня во время старения и при шизофрении в значительной степени уменьшает остроту защитной реакции в отношении нейротоксических влияний высоких показателей кортизола [35].

В научной литературе имеется достаточно исследований, содержащих данные по определению уровней ДГЭА-С в крови у пациентов с шизофренией, которые продемонстрировали повышенные уровни ДГЭА-С [22, 36–38], не отличающиеся [39, 40] и сниженные его уровни [25] при шизофрении по сравнению со здоровыми добровольцами. Противоречивость опубликованных результатов может быть связана с широким клиническим полиморфизмом, небольшими размерами выборки или различиями в возрасте и продолжительности болезни пациентов, включенных в исследования [41, 42]. Кроме того, концентрации кортизола, а также нейростероидов, к которым относится ДГЭА-С, можно рассматривать как потенциальные биомаркеры эффективности антипсихотической терапии у больных шизофренией [14–16, 29, 43].

В ряде научных исследований было продемонстрировано увеличение сывороточных уровней кортизола у пациентов с шизофренией как до начала психофармакотерапии (ПФТ) [22], так и в ее процессе [44, 15, 20, 23, 44–49].

Beyazüz M. et al. (2014) обнаружили повышенные уровни ДГЭА-С в сыворотке крови при первом эпизоде у пациентов с шизофренией по сравнению с пациентами с хронической шизофренией, которые находились в фазе обострения. Был сделан вывод, что этот нейростероидный ответ уникален для пациентов при первом эпизоде шизофрении [50].

Ritsner M., Gibel A., Maayan R. et al. (2005) изучали ассоциацию между сывороточным уровнем кортизола, уровнем ДГЭА-С, а также их молярные отношения с ответом на антипсихотическую терапию у пациентов с шизофренией во время обострения. Они предположили, что дисбаланс в концентрации кортизола и ДГЭА-С в сыворотке может быть связан с патофизиологическими процессами при шизофрении, которые влияют на эффективность антипсихотической терапии [51].

В исследовании Ивановой С.А. с соавт. (2010) было показано, что в процессе терапии кветиапином у больных с резидуальной шизофренией наблюдается нормализация показателей кортизола и ДГЭА-С, при этом уровни кортизола снижались, а уровни ДГЭА-С – возрастали [52].

В рандомизированном двойном слепом 22-недельном исследовании 12 пациентов при терапии оланзапином (5–20 мг/сут) и 10 пациентов при терапии флуфеназином (6–21 мг/сут) были определены уровни кортизола. Исследования показали, что при терапии оланзапином происходит умеренное

снижение показателей гормона, в то время как лечение флуфеназином значительно повышает уровень кортизола в плазме [53].

Данные работы Ryan M.C. et al. (2004) по исследованию уровней кортизола у 19 пациентов с шизофренией при терапии оланзапином или рисперидоном в сравнении со здоровыми добровольцами подтверждают результаты предыдущего исследования о том, что терапия антипсихотиками второго поколения (АВП) оказывает более «гармоничное» влияние на ГГА-ось. Так, пациенты с шизофренией имели значительно более высокие фоновые уровни плазмы кортизола ($360,2 \pm 49,6$ нмоль/л против $192,7 \pm 19,7$ нмоль/л соответственно; $t = 3,13$, $DF = 18$, $p < 0,003$), чем в соответствующем образцом подобранной группе контроля, а после шести месяцев лечения отмечалось достоверное снижение уровня гормона ($360,2 \pm 49,6$ нмоль/л по сравнению с $316,2 \pm 48,4$ нмоль/л, $p < 0,05$) при терапии как оланзапином, так и рисперидоном [46].

Определенный интерес в отношении предикции клинической эффективности антипсихотической терапии у больных шизофренией представляют исследования соотношения уровней кортизола и ДГЭА-С. Установлено, что существует определенный баланс между ДГЭА-С и кортизолом как двумя противоположными по действию гормонами ГГА-оси. Вместе с тем оба гормона имеют и некоторое сходство, касающееся того, что их стимуляция осуществляется адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Баланс соотношения связан с циркулирующими уровнями гормонов: «пик» действия кортизола приходится на утро, затем его активность снижается в течение дня, в то время как ДГЭА-С считается более стабильным, но его концентрация также уменьшается. Оба гормона позитивно коррелируют в сыворотке крови, при этом у здоровых лиц увеличение содержания одного приводит к увеличению содержания другого, и наоборот [54, 55]. В ряде исследований показано, что aberrации в этом соотношении наблюдаются при психических заболеваниях. Повышенное значение соотношения кортизол/ДГЭА (больше кортизола, меньше ДГЭА) наблюдается при резистентной депрессии, анорексии, ПТСР, биполярном расстройстве и, в меньшей степени, при шизофрении [16, 21, 39, 47, 56–59]. Значение отношения кортизол/ДГЭА в основном зависит от изменчивости концентрации ДГЭА. В ряде исследований у больных шизофренией было показано, что наиболее благоприятные эффекты отмечались у лиц с более высоким уровнем кортизола относительно ДГЭА либо с более стабильным их соотношением [39, 59, 60].

Все вышесказанное служит поводом для проведения дальнейших исследований гормональных показателей ГГА-оси в отношении уточнения их роли в патофизиологии шизофрении и возможности использования в качестве биомаркеров эффективности антипсихотической терапии.

Цель исследования — изучение особенностей динамики уровней кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у больных с ППЭ и хронической шизофренией в процессе терапии оланзапином.

Материалы и методы исследования

Материалом для настоящего исследования послужили данные обследования 92 пациентов в возрасте от 18 до 53 лет (средний возраст $30,5 \pm 9,2$ лет), находившихся на стационарном лечении в клиниках МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России и отделениях ГКП № 4 им. П.Б. Ганнушкина.

Общие критерии включения в исследование: возраст от 18 до 53 лет; диагноз шизофрении или шизоаффективного расстройства в соответствии с критериями МКБ-10; монотерапия оланзапином. Критерии включения для группы сравнения: «wash-out» – период в течение 7–10 дней перед назначением оланзапина в тех случаях, когда больные, длительно страдающие шизофренией, до начала исследования получали антипсихотическую терапию. Критерии исключения: органические заболевания ЦНС; эндокринные заболевания; тяжелые формы соматических и гинекологических заболеваний; беременность и лактация. У всех обследованных пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено ЛЭК МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России «Исследования метаболических и гормональных изменений у ранее не лечившихся больных шизофренией с впервые возникшими психотическими расстройствами» (протокол № 111/4 от 11 марта 2013 г.).

Основную группу составили 58 пациентов с ППЭ (29 мужчин и 29 женщин), средний возраст – $27,36 \pm 7,2$ лет, средняя длительность заболевания – $1,1 \pm 0,3$ года, которым проводилась монотерапия антипсихотиком второго поколения оланзапином в дозе 5–20 мг/сут (средняя суточная доза составляла $14,6 \pm 6,6$ мг). В их числе было 35 (60,3 %) пациентов с параноидной шизофренией (F20.0); 4 (6,9 %) – с недифференцированной шизофренией (F20.3); 19 пациентов (32,8 %) – с шизоаффективным расстройством (F25.0).

В качестве группы сравнения были обследованы 34 пациента (16 мужчин и 18 женщин), средний возраст – $35,4 \pm 6,8$ лет, средняя длительность заболевания – $12,5 \pm 5,2$ лет. В данной группе распределение по диагнозам было следующим: 16 (47 %) пациентов – с параноидной непрерывнотекущей шизофренией (F20.0), 10 (29,5 %) – с параноидной шизофренией с эпизодическим типом течения (F20.1), и 8 (23,5 %) пациентов – с шизоаффективным расстройством (F25.0). Больные получали терапию оланзапином в дозе от 10 до 20 мг в сут, (средняя суточная доза составляла $16,3 \pm 3,5$ мг). Сравнимые выборки были сопоставимы по возрастным, гендерным и терапевтическим параметрам.

Исследование было открытым, сравнительным, проспективным и нерандомизированным. Исследование пациентов проводилось на определенных этапах терапевтического процесса: фон (1-й этап) – до назначения ПФТ (пациенты с ППЭ) или сразу после периода отмены до назначения антипсихотического препарата (пациенты группы сравнения), 3–4-я не-

деля терапии (2-й этап) и 6–8-я неделя терапии (3-й этап). Сравнительный анализ изучаемых параметров проводили как между группами, так и внутри групп с учетом терапевтического эффекта.

Референтная группа для контроля изучаемых гормональных параметров включала 34 психически и соматически здоровых испытуемых (14 женщин и 20 мужчин) в возрасте от 24 до 48 лет (средний возраст – $34,6 \pm 6,8$ лет). Показатели контрольной группы: кортизол – $398,9 \pm 31,5$ нмоль/л; ДГЭА-С – $2,6$ мкг/мл.

Основными методами работы являлись: клинико-анамнестический; клинико-психопатологический, биохимический и клинико-статистический.

На всех этапах работы проводили оценку психического состояния по валидизированной русскоязычной версии шкалы позитивных и негативных синдромов PANSS [10]. Редукция общего балла по шкале PANSS более чем на 25 % к 6-й неделе терапии оланзапином давала возможность регистрировать положительный результат и расценивать данных пациентов как респондеров. Все остальные пациенты являлись нонреспондерами.

Определение содержания гормонов кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата проводилось натошак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования Multiscan Agent (LabSystems, Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио». Референтные значения гормонов: кортизол – $150\text{--}660$ нмоль/л, ДГЭА-сульфат – $0,8\text{--}4,2$ мкг/мл.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы Statistica версия 7.0 (StatSoft, Inc., USA для Windows) с вычислением средних значений (M) и ошибки среднего ($\pm SE$). Для сравнения показателей применялись непараметрические методы статистической оценки: для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона, анализ межгрупповых различий проводился с помощью теста Манна – Уитни. Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования показали, что эффективность монотерапии оланзапином в основной группе составила 74,2 % (PANSS: фон – $92,54 \pm 9,7$; 6–8-я неделя терапии – $67,38 \pm 5,4$) и была в 2,1 раза выше, чем в группе сравнения, где число респондеров составляло только 35,3 % (PANSS: фон – $89,34 \pm 7,2$; 6–8-я неделя терапии – $65,78 \pm 3,8$), что совпадает с данными литературы [6].

Данные исследования динамики показателей кортизола у пациентов-респондеров и нонреспондеров с ППЭ и хронической шизофренией в процессе терапии оланзапином представлены на рис. 1 и 2.

Как видно на рис. 1, средние уровни кортизола у пациентов с ППЭ при положительной терапевтической динамике превышали верхние границы нормативных показателей на всех этапах

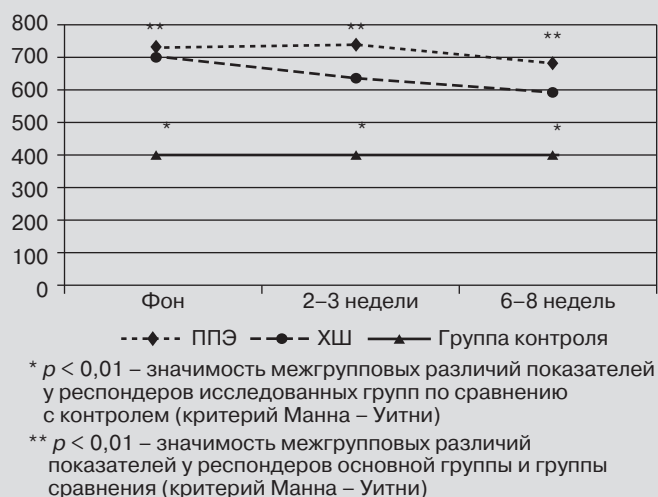


Рис. 1. Динамика показателей кортизола (нмоль/л) у респондеров в исследуемых группах

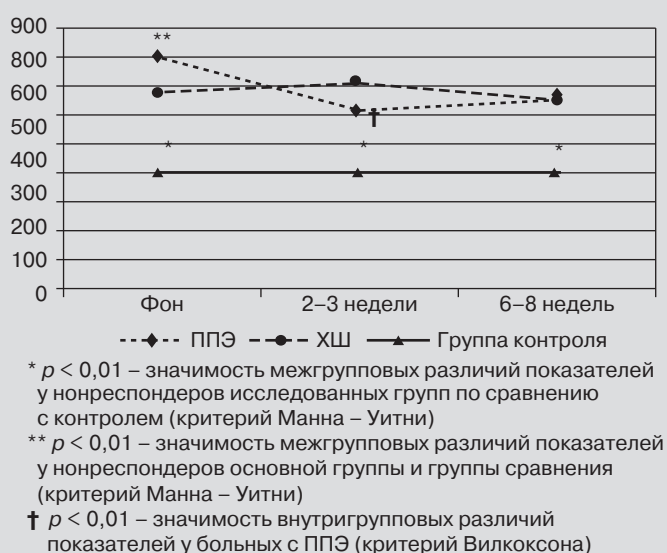


Рис. 2. Динамика показателей кортизола (нмоль/л) у нонреспондеров в исследуемых группах

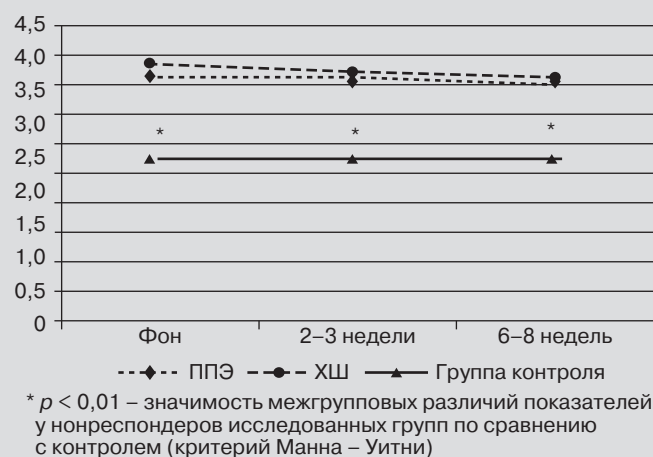


Рис. 3. Динамика показателей ДГЭА-С (мгк/мл) у респондеров в исследуемых группах

исследования (фон – $732,8 \pm 64,0$ нмоль/л; 2-й этап – $735,6 \pm 61,9$ нмоль/л; 3-й этап – $680,4 \pm 62,7$ нмоль/л) и были значимо выше показателей контрольной группы ($p = 0,003; 0,002; 0,012$ соответственно этапам). На 2-м этапе исследования уровни кортизола практически не изменялись, а на 3-м этапе происходило их снижение. Средние уровни кортизола у хронически больных-респондеров превышали верхние значения нормативных показателей только до начала терапии ($695,7 \pm 122,1$ нмоль/л). На 2-м и 3-м этапах исследования показатели находились в нормативных пределах (2-й этап – $635,1 \pm 82,1$ нмоль/л; 3-й этап – $588,9 \pm 71,0$ нмоль/л) и также значимо превышали показатели контрольной группы ($p = 0,0029; 0,0041; 0,0094$ соответственно этапам). На 2-м и 3-м этапах терапии отмечалось снижение средних значений кортизола по сравнению с фоном, не достигавшее уровня статистической значимости. Отметим, что показатели кортизола у пациентов-респондеров с ППЭ были значимо выше по сравнению с больными хронической шизофренией ($p = 0,011; 0,0057; 0,0062$ соответственно этапам).

Средние уровни кортизола у пациентов-нон-респондеров с ППЭ превышали верхние нормативные показатели только до начала терапии ($806,5 \pm 115,8$ нмоль/л). На 2-м и 3-м этапах исследования показатели находились в пределах нормы (2-й этап – $622,6 \pm 63,7$ нмоль/л; 3-й этап – $660,7 \pm 67,2$ нмоль/л), но на всех этапах, также как и у пациентов-респондеров, значимо превышали значения для контрольной группы ($p = 0,001; 0,0055; 0,0037$ соответственно этапам). В отличие от пациентов-респондеров, у пациентов-нон-респондеров на 2-м этапе исследования отмечено значимое $p = 0,002$ снижение уровней кортизола, а на 3-м этапе – их незначимое $p = 0,3$ повышение (см. рис. 2).

Средние показатели кортизола у больных-нонреспондеров хронической шизофренией превышали верхние границы нормативных показателей до начала и на 3–4-й неделе лечения ($674,7 \pm 72,0$ нмоль/л и $718,6 \pm 50,4$ нмоль/л соответственно). На 3-м этапе терапии показатели находились в пределах нормы ($653,3 \pm 36,5$ нмоль/л). На 2-м этапе терапии отмечалось повышение уровней кортизола по сравнению с фоном, а на 3-м этапе – снижение. Изменения средних показателей кортизола у хронически больных не были статистически значимыми ($p = 0,5; 0,7$ – 2-й и 3-й этапы) (см. рис. 2). Выявлены значимые различия только между фоновыми уровнями кортизола в исследованных группах пациентов ($p = 0,014$).

Результаты исследований показателей ДГЭА-С у респондеров и нонреспондеров (ППЭ и хроническая шизофрения) представлены на рис. 3 и 4.

Динамика показателей ДГЭА-С у пациентов-респондеров с ППЭ была сходной с динамикой показателей кортизола: на 2-м этапе исследования средние значения уровней не изменялись, а на 3-м этапе – происходило их незначительное снижение: фон – $3,7 \pm 0,54$ мгк/мл; 2-й этап – $3,7 \pm 0,44$ мгк/мл; 3-й этап – $3,57 \pm 0,40$ мгк/мл (см. рис. 3). Все значения находились в референсных пределах, но были значимо выше, по сравнению с контролем ($p = 0,012; 0,012; 0,014$ соответственно этапам).

Показатели ДГЭА-С у пациентов-респондеров с хронической шизофренией в целом не претерпевали изменений в процессе терапии: фон – $3,9 \pm 0,59$ мгк/мл; 2-й этап – $3,8 \pm 0,55$ мгк/мл; 3-й этап – $3,7 \pm 0,55$ мгк/мл) и также как у пациентов-респондеров с ППЭ значимо отличались от показателей контрольной группы ($p = 0,0085; 0,0096; 0,0098$ соответственно этапам) (см. рис. 3).

У пациентов-нореспондеров с ППЭ динамика показателей ДГЭА-С была противоположной по отношению к динамике кортизола – средние значения гормона повышались как к 3–4-й, так и к 6–8-й неделям и к концу исследования превышали верхнюю границу нормы: фон – $3,4 \pm 0,50$ мгк/мл; 2-й этап – $3,9 \pm 0,57$ мгк/мл; 3-й этап – $4,18 \pm 0,55$ мгк/мл (рис. 4). Изменения не были статистически значимыми ($p = 0,7; 0,6$ – 2-й и 3-й этапы). На всех этапах исследования показатели гормона были значимо выше по сравнению с контрольной группой и к концу лечения значимо ($p = 0,0034$) выше по сравнению с фоном. У больных-нореспондеров с хронической шизофренией также отмечалась тенденция к повышению средних значений гормона от этапа к этапу: фон – $2,9 \pm 0,53$ мгк/мл; 2-й этап – $3,2 \pm 0,57$ мгк/мл; 3-й этап – $3,29 \pm 0,56$ мгк/мл, однако они находились в референсных пределах и значимо не отличались от показателей группы контроля.

Анализ динамики показателей соотношения кортизол/ДГЭА-С у пациентов-респондеров в основной группе и группе сравнения обнаружил незначительные изменения в процессе терапии, что можно объяснить незначительными колебаниями показателей кортизола и ДГЭА-С: фон – 197 ± 85 ; 2-й этап – 198 ± 79 ; 3-й этап – 188 ± 56 (рис. 5). Кроме того, отметим, что до начала терапии и на 3–4-й неделе соотношение К/ДГЭА-С у больных основной группы были значимо ($p = 0,0018; 0,005$ – фон и 2-й этап) выше по сравнению с контролем (153). У пациентов с хронической шизофренией указанные показатели значимо не отличались от контроля (фон – 178 ± 65 ; 2-й этап – 167 ± 56 ; 3-й этап – 158 ± 36).

Напротив, у пациентов-нореспондеров с ППЭ динамика соотношения кортизол/ДГЭА-С была иной (рис. 6). Только фоновые значения соотношения значимо ($p = 0,006$) превышали таковые в группе контроля. На 2-м и 3-м этапах исследования они практически соответствовали показателям контрольной группы (фон – 237 ± 75 ; 2-й этап – 159 ± 49 ; 3-й этап – 157 ± 54). У больных с хронической шизофренией нореспондеров соотношения кортизол/ДГЭА-С (фон – 232 ± 49 ; 2-й этап – 224 ± 58 ; 3-й этап – 197 ± 44) значимо превышали показатели контрольной группы на 1-м и 2-м этапах исследования ($p = 0,0075; 0,008$ – фон и 2-й этап) и на 2-м этапе – показатели у пациентов-нореспондеров с ППЭ ($p = 0,0022$).

Обсуждение

Полученные результаты исследования уровня кортизола у пациентов позволяют констатировать, что характерной особенностью динамики гормона у пациентов-нореспондеров как с ППЭ, так и с хронической шизофренией является тенденция

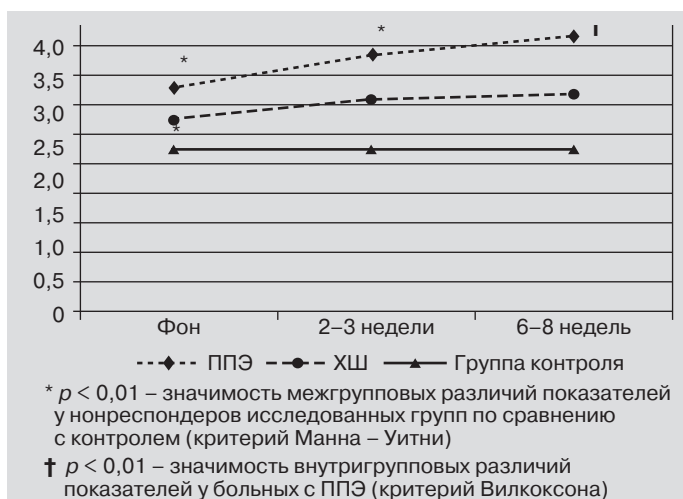


Рис. 4. Динамика показателей ДГЭА-С (мгк/мл) у нореспондеров в исследуемых группах

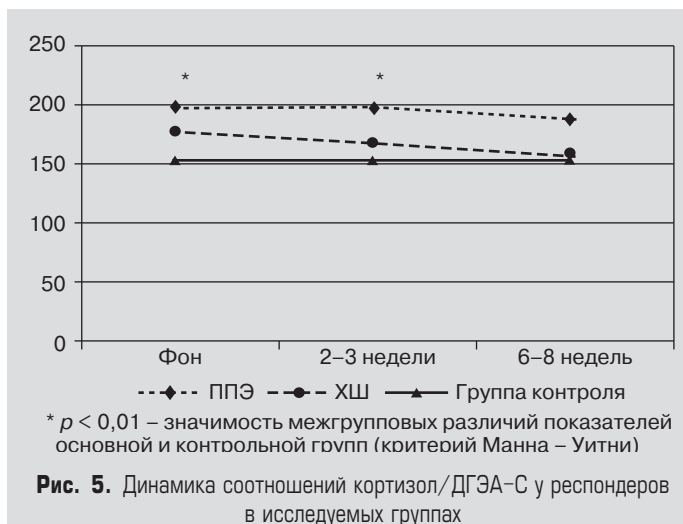


Рис. 5. Динамика соотношений кортизол/ДГЭА-С у респондеров в исследуемых группах

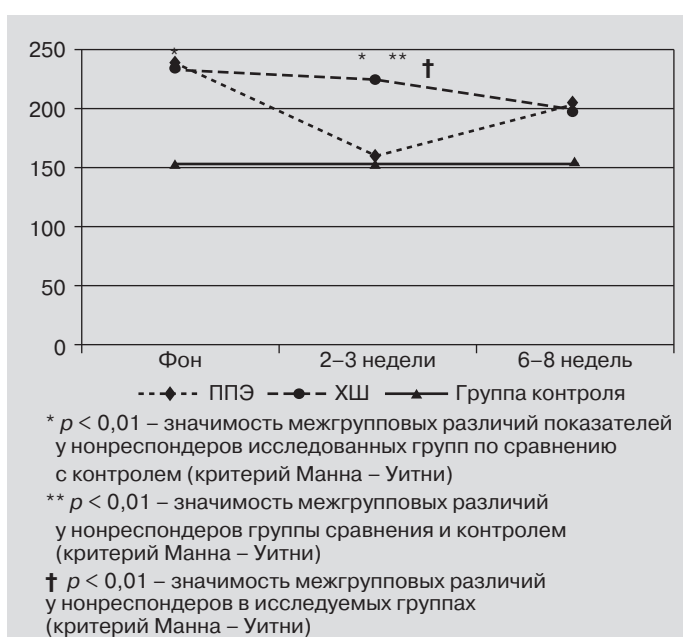


Рис. 6. Динамика соотношений кортизол/ДГЭА-С у нореспондеров в исследуемых группах

к незначительным колебаниям высоких (значимо выше контроля $p < 0,01$) уровней гормона к 3–4-й неделе исследования и снижением показателей к концу терапии, подтвержденная в ряде научных работ [12, 52, 63]. У пациентов-нореспондеров отмечены следующие особенности динамики показателей кортизола: у больных с ППЭ отмечалось значимое ($p < 0,01$) снижение показателей кортизола в середине лечения с последующим его повышением к концу терапии, а у больных с хронической шизофренией, наоборот, повышение к 3–4-й неделе с последующим снижением к концу исследования. На всех этапах терапии уровни кортизола значимо ($p < 0,01$) превышали таковые в группе контроля. Таким образом, в отличие от респондеров, уровни кортизола у больных с ППЭ и хронической шизофренией с отсутствием терапевтического эффекта претерпевали более значительные разнонаправленные колебания. Также отметим, что значимо выше показатели кортизола у больных-нореспондеров с ППЭ отмечены только до начала терапии. Эти результаты согласуются с рядом исследований показателей кортизола у больных шизофренией, где отмечены высокие уровни гормона независимо от длительности заболевания и эффективности антипсихотической терапии [15, 25, 45–49, 53] и противоречат работам, где указывается на снижение показателей кортизола как показателя успешности терапии [23, 39, 52]. В наших предыдущих исследованиях уровней гормонов ГГА-оси на меньших выборках больных с ППЭ и хронической шизофренией, была, в частности, продемонстрирована необходимость динамического исследования указанных параметров для более взвешенной оценки их использования в качестве предикторов эффективности терапии [17, 64].

Полученные данные в отношении динамики уровня ДГЭА-С у обследованных пациентов достаточно трудны для интерпретации. В ряде работ показано, что повышение показателей гормона на фоне снижения уровней кортизола в процессе терапии свидетельствует о ее успешности [1, 52, 63, 65]. Результаты проведенного исследования продемонстрировали противоположные данные: незначимое снижение уровней ДГЭА-С у респондеров и повышение у нореспондеров. С одной стороны, можно предположить, что у больных шизофренией (в частности, у больных с ППЭ) отсутствие эффективности антипсихотической терапии связано с более тяжелым дисбалансом ГГА-оси и патологической реакцией на стресс. С другой стороны, нельзя исключить влияния оланзапина на функционирование ГГА-оси. Так, оланзапин, облада-

дая высоким аффинитетом к 5HT_{2A}-рецепторам, может снижать синтез кортиколиберина в нейронах гипоталамуса, тем самым уменьшая секрецию АКТГ, что, в свою очередь, приводит к дисбалансу в ГГА-оси [35, 66]. Кроме того, дисбаланс ГГА-оси у больных шизофренией может быть связан с нарушениями функционирования ГАМК-ергической системы и синтеза предшественника ДГЭА-С – прегненолона [1, 54, 55, 66].

Вместе с тем результаты нашего исследования показали, что у пациентов-респондеров динамика показателей кортизола и ДГЭА-С, в отличие от нореспондеров, носила однонаправленный характер, что соответствует представлениям о более физиологических стресс-реакциях ГГА-оси у пациентов в случае успешности терапии [54, 55].

Кроме того, полученные данные свидетельствуют о том, что отношение кортизол/ДГЭА в основном зависит от изменчивости показателей ДГЭА и более благоприятные терапевтические эффекты могут отмечаться у больных шизофренией либо с более высоким уровнем кортизола относительно ДГЭА, либо с более стабильным их соотношением, что подтверждено данными литературы [59]. Однако, по мнению Ritsner M. et al. (2004), повышенные отношения кортизол/ДГЭА и (или) кортизол/ДГЭА-С у пациентов с шизофренией не зависят от тяжести психопатологии (выраженности симптоматики по шкале PANSS) и проводимого антипсихотического лечения [39].

Отметим, что данное исследование касалось изучения уровней только двух гормонов ГГА-оси, что, безусловно, ограничивает целостное представление о функционировании системы гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников у больных шизофренией. К еще одному ограничению данной работы можно отнести исследование влияния терапии на ГГА-ось только одного антипсихотика (оланзапина), что также сужает возможность экстраполяции полученных данных в плане рассмотрения показателей кортизола и ДГЭА-С как потенциальных предикторов антипсихотической терапии.

Несмотря на указанные ограничения, результаты проведенного исследования, а также противоречивость данных научной литературы свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в направлении уточнения роли гормонов ГГА-оси как биологических маркеров, которые могут быть использованы для предикции ответа на антипсихотическую терапию у больных с психическими расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение / под ред. Н.А. Бохана, С.А. Ивановой. – Новосибирск: Издательство СО РАН, 2017. – 148 с.
2. Узбеков М.Г., Гурович И.Я., Иванова С.А. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода // Соц. и клин. психиатрия. – 2016. – Т. 26, вып. 1. – С. 5–11.
3. Carlsson A., Waters N., Carlsson M.L. Neurotransmitter interactions in schizophrenia – therapeutic implications // Biol. Psychiatry. – 1999. – Vol. 46. – P. 1388–1395.
4. Castren E. Neurotrophins and psychiatric disorders // Handb Exp Pharmacol. – 2014. – Vol. 220. – P. 461–479.
1. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение / под ред. Н.А. Бохана, С.А. Ивановой. – Новосибирск: Издательство СО РАН, 2017. – 148 с.
2. Uzbekov M.G., Gurovich I.Ya., Ivanova S.A. Potentsial'nye biomarkery psikhicheskikh zabolevanii v aspekte sistemnogo podkhoda // Sots. i klin. psikiatriya. – 2016. – T. 26, vyp. 1. – S. 5–11.
3. Carlsson A., Waters N., Carlsson M.L. Neurotransmitter interactions in schizophrenia – therapeutic implications // Biol. Psychiatry. – 1999. – Vol. 46. – P. 1388–1395.
4. Castren E. Neurotrophins and psychiatric disorders // Handb Exp Pharmacol. – 2014. – Vol. 220. – P. 461–479.

5. Kuepper R., Skinbjerg M., Abi-Dargham A. The dopamine dysfunction in schizophrenia revisited: new insights into topography and course // *Handbook Experim Pharmacol.* – 2012. – Vol. 212. – P. 1–26.
6. Lau C.I., Wang H.C., Hsu J.L. et al. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? // *Rev Neurosci.* – 2013. – Vol. 24, № 4. – P. 389–400.
7. Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при депрессии: актуальное состояние проблемы // *Психическое здоровье.* – 2017. – № 8. – С. 27–34.
8. Крижановский А.С., Щедрина Л.В., Дубинина Е.Е., Мазо Г.Э. Роль нейроэндокринных показателей в формировании терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве // *Психическое здоровье.* – 2017. – № 4. – С. 10–16.
9. Никифорова Ю.С., Мазо Г.Э. Уровень кортизола и BDNF при депрессии в структуре шизофрении: обоснование терапевтических подходов. // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2016. – №3. – С. 12–17.
10. Обут Т.А., Овсюкова М.А., Черкасова О.П. Лимитирующий стресс-реактивность эффект дегидроэпиандростерон сульфата и его механизмы // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 2003. – № 3. – С. 269–271.
11. Стояк В.А., Жернова Е.В., Бохан Н.А. и др. Кортизол, дегидроэпиандростерон сульфат и их соотношение у больных алкоголизмом // *Сиб. вестн. психиатрии и наркологии.* – 2010. – № 4 (61). – С. 88–90.
12. Babinkostova Z., Stefanovski B., Janicevic-Ivanovska D. et al. Serum cortisol and DHEA-S levels in schizophrenic patients with different response to antipsychotic therapy: association with psychopathology // *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 175–183.
13. Da Silva T.L., Ravindran A.V. Contribution of sex hormones to gender differences in schizophrenia: A review // *Asian Journ Psychiatry.* – 2015. – Vol. 18. – P. 2–14.
14. Dubrovsky B. Neurosteroids, neuroactive steroids, and symptoms of affective disorders // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2006. – Vol. 84. – P. 644–655.
15. Gallagher P., Ritsner M.S. Can the cortisol and DHEA molar ratio be used as a peripheral biomarker for schizophrenia and mood disorders? / *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes* (ed. M.S. Ritsner). – Springer, 2009. – Vol. III. – P. 27–45.
16. MacKenzie E.M., Odontiadis J., Le Mellédo J.M. et al. The relevance of neuroactive steroids in schizophrenia, depression, and anxiety disorders // *Cell Mol Neurobiol.* – 2007. – Vol. 27, № 5. – P. 541–574.
17. Городец Л.Н., Лорикиан А.Г., Кутузова М.Н. Особенности секреции кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у больных с первым психотическим эпизодом // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2014. – Т. 24, вып. 2. – С. 5–10.
18. Borges S., Gayer-Anderson C., Mondelli V. A systematic review of the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in first episode psychosis // *Psychoneuroendocrinology.* – 2013. – Vol. 38, № 5. – P. 603–611.
19. Ryan M.C., Sharifi N., Condren R. et al. Evidence of basal pituitary-adrenal overactivity in first episode, drug naive patients with schizophrenia // *Psychoneuroendocrinology.* – 2004. – Vol. 29. – P. 1065–1070.
20. Gallagher P., Watson S., Smith M.S. et al. Plasma cortisol-dehydroepiandrosterone (DHEA) ratios in schizophrenia and bipolar disorder // *Schizophr Res.* – 2007. – Vol. 90. – P. 258–265.
21. Mondelli V. The effect of stress and its biological mediators on the onset and clinical outcome of psychosis // *European Archives of psychiatry + clinical neuroscience.* – 2013. – Vol. 263. – P. 7.
22. Yildirim O., Dogan O., Semiz M. et al. Serum cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate levels in schizophrenic patients and their first-degree relatives // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2011. – Vol. 65. – P. 584–591.
23. Yilmaz N., Herken H., Cicek H.K. et al. Increased levels of nitric oxide, cortisol and adrenomedullin in patients with chronic schizophrenia // *Med Princ Pract.* – 2007. – Vol. 16, № 2. – P. 137–141.
24. Nugent K.L., Chiappelli J., Rowland L.M. et al. Cumulative stress pathophysiology in schizophrenia as indexed by allostatic load // *Psychoneuroendocrinology.* – 2015. – Vol. 60. – P. 120–129.
25. Morfin R., ed. DHEA and the brain. – London: Taylor and Francis, 2002.
26. Pérez-Neri I., Montes S., Ojeda-López C. et al. Modulation of neurotransmitter systems by dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: mechanism of action and relevance to psychiatric disorders // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* – 2008. – Vol. 32, № 5. – P. 1118–1130.
27. Strous R.D., Maayan R., Weizman A. The relevance of neurosteroids to clinical psychiatry: from the laboratory to the bedside // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 155–169.
28. Strous R.D., Gibel A., Maayan R. et al. Hormonal response to dehydroandrosterone administration in schizophrenia: findings from randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study // *J. Clin Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 456–459.
29. Baulieu E.E., Robel P., Schumacher M. Neurosteroids: beginning of the story // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2001. – 46. – P. 1–32.
5. Kuepper R., Skinbjerg M., Abi-Dargham A. The dopamine dysfunction in schizophrenia revisited: new insights into topography and course // *Handbook Experim Pharmacol.* – 2012. – Vol. 212. – P. 1–26.
6. Lau C.I., Wang H.C., Hsu J.L. et al. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? // *Rev Neurosci.* – 2013. – Vol. 24, № 4. – P. 389–400.
7. Kas'yanov E.D., Mazo G.E. Funktsionirovaniye gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovoi osi pri depressii: aktual'noe sostoyaniye problemy // *Psikhicheskoe zdorov'e.* – 2017. – № 8. – С. 27–34.
8. Krizhanovskii A.S., Shchedrina L.V., Dubinina E.E., Mazo G.E. Rol' neuroendokrinnyykh pokazatelei v formirovaniye terapevticheskoi rezistentnosti pri depressivnom rasstroistve // *Psikhicheskoe zdorov'e.* – 2017. – № 4. – С. 10–16.
9. Nikiforova Yu.S., Mazo G.E. Uroven' kortizola i BDNF pri depressii v strukture shizofrenii: obosnovaniye terapevticheskikh podkhodov. // *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii.* – 2016. – №3. – С. 12–17.
10. Obut T.A., Ovsyukova M.A., Cherkasova O.P. Limitiruyushchii stress-reaktivnost' effekt degidroeipandrosteron sulfata i ego mekhanizmy // *Byul. eksperim. biologii i meditsiny.* – 2003. – № 3. – С. 269–271.
11. Stoyak V.A., Zhernova E.V., Bokhan N.A. i dr. Kortizol, degidroeipandrosteron sulfat i ikh sootnosheniye u bol'nykh alkogolizmom // *Sib. vestn. psikiatrii i narkologii.* – 2010. – № 4 (61). – С. 88–90.
12. Babinkostova Z., Stefanovski B., Janicevic-Ivanovska D. et al. Serum cortisol and DHEA-S levels in schizophrenic patients with different response to antipsychotic therapy: association with psychopathology // *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 175–183.
13. Da Silva T.L., Ravindran A.V. Contribution of sex hormones to gender differences in schizophrenia: A review // *Asian Journ Psychiatry.* – 2015. – Vol. 18. – P. 2–14.
14. Dubrovsky B. Neurosteroids, neuroactive steroids, and symptoms of affective disorders // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2006. – Vol. 84. – P. 644–655.
15. Gallagher P., Ritsner M.S. Can the cortisol and DHEA molar ratio be used as a peripheral biomarker for schizophrenia and mood disorders? / *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes* (ed. M.S. Ritsner). – Springer, 2009. – Vol. III. – P. 27–45.
16. MacKenzie E.M., Odontiadis J., Le Mellédo J.M. et al. The relevance of neuroactive steroids in schizophrenia, depression, and anxiety disorders // *Cell Mol Neurobiol.* – 2007. – Vol. 27, № 5. – P. 541–574.
17. Gorobets L.N., Lorkyan A.G., Kutuzova M.N. Osobennosti sekretsii kortizola i degidroeipandrosteron-sulfata u bol'nykh s pervym psikhoticheskim epizodom // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2014. – Т. 24, вып. 2. – С. 5–10.
18. Borges S., Gayer-Anderson C., Mondelli V. A systematic review of the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in first episode psychosis // *Psychoneuroendocrinology.* – 2013. – Vol. 38, № 5. – P. 603–611.
19. Ryan M.C., Sharifi N., Condren R. et al. Evidence of basal pituitary-adrenal overactivity in first episode, drug naive patients with schizophrenia // *Psychoneuroendocrinology.* – 2004. – Vol. 29. – P. 1065–1070.
20. Gallagher P., Watson S., Smith M.S. et al. Plasma cortisol-dehydroepiandrosterone (DHEA) ratios in schizophrenia and bipolar disorder // *Schizophr Res.* – 2007. – Vol. 90. – P. 258–265.
21. Mondelli V. The effect of stress and its biological mediators on the onset and clinical outcome of psychosis // *European Archives of psychiatry + clinical neuroscience.* – 2013. – Vol. 263. – P. 7.
22. Yildirim O., Dogan O., Semiz M. et al. Serum cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate levels in schizophrenic patients and their first-degree relatives // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2011. – Vol. 65. – P. 584–591.
23. Yilmaz N., Herken H., Cicek H.K. et al. Increased levels of nitric oxide, cortisol and adrenomedullin in patients with chronic schizophrenia // *Med Princ Pract.* – 2007. – Vol. 16, № 2. – P. 137–141.
24. Nugent K.L., Chiappelli J., Rowland L.M. et al. Cumulative stress pathophysiology in schizophrenia as indexed by allostatic load // *Psychoneuroendocrinology.* – 2015. – Vol. 60. – P. 120–129.
25. Morfin R., ed. DHEA and the brain. – London: Taylor and Francis, 2002.
26. Pérez-Neri I., Montes S., Ojeda-López C. et al. Modulation of neurotransmitter systems by dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: mechanism of action and relevance to psychiatric disorders // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* – 2008. – Vol. 32, № 5. – P. 1118–1130.
27. Strous R.D., Maayan R., Weizman A. The relevance of neurosteroids to clinical psychiatry: from the laboratory to the bedside // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 155–169.
28. Strous R.D., Gibel A., Maayan R. et al. Hormonal response to dehydroandrosterone administration in schizophrenia: findings from randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study // *J. Clin Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 456–459.
29. Baulieu E.E., Robel P., Schumacher M. Neurosteroids: beginning of the story // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2001. – 46. – P. 1–32.

30. Nachshoni T., Ebert T., Abramovitch Y. et al. Improvement of extrapyramidal symptoms following dehydroandrosterone (DHEA) administration in antipsychotic treated schizophrenia patients: a randomized, double-blind placebo controlled trial // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 79. – P. 251–256.
31. Silver H., Knoll G., Isakov V. et al. Blood DHEAS concentrations correlate with cognitive function in chronic schizophrenia patients: a pilot study // *J Psychiatr Res.* – 2005. – Vol. 39. – P. 569–575.
32. Rupprecht R., Hermann B., Strohle A. et al. Neuroactive steroids: molecular mechanisms of action and implications for neuropsychopharmacology // *Brain Res Rev.* – 2001. – Vol. 37. – P. 59–67.
33. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003. – 28. – P. 139–168.
34. Schumacher M., Akwa Y., Guennoun R. et al. Steroid synthesis and metabolism in nervous system: tropic and protective effects // *J. Neurocytol.* – 2000. – Vol. 29, № 5–6. – P. 307–326.
35. Ritsner M. Pregnenolone, Dehydroepiandrosterone, and Schizophrenia: Alterations and Clinical Trials // *CNS Neurosci Ther.* – 2010. Vol. 16. – P. 32–44.
36. di Michele F., Caltagirone C., Bonaviri G. et al. Plasma dehydroepiandrosterone levels are strongly increased in schizophrenia // *J Psychiatr Res.* – 2005. – 39. – P. 267–273.
37. Strous R.D., Maayan R., Lapidus R. et al. Increased circulatory dehydroandrosterone-sulphate in first episode schizophrenia: relationship to gender, aggression and symptomatology // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 71. – P. 427–434.
38. Taherianfard M., Shariaty M. Evaluation of serum steroid hormones in schizophrenic patients // *Indian J Med Sci.* – 2004. – Vol. 58, № 1. – P. 3–9.
39. Ritsner M., Maayan R., Gibel A. et al. Elevation of the cortisol/dehydroandrosterone ratio in schizophrenia patients // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 14. – P. 267–273.
40. Shirayama Y., Hashimoto K., Suzuki Y. et al. Correlation of plasma neurosteroids to the severity of negative symptoms in male patients with schizophrenia // *Schizophrenia Res.* – 2002. – 58. – P. 69–74.
41. Harris D.S., Wolkovitch O.M., Reus V.I. Movement disorder, memory, psychiatric symptoms and serum DHEA levels in schizophrenic and schizoaffective patients // *World Journ Biol Psychiatry.* – 2001. – 2001. – Vol. 2. – P. 99–102.
42. Ritsner M.S., Gibel A., Ram E. et al. Alternations in DHEA metabolism in schizophrenia: two-month case-control study // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 137–146.
43. Maninger N., Wolkowitz O.M., Reus V.I. et al. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS) // *Frontiers in Neuroendocrinology.* – 2009. – Vol. 30. – P. 65–91.
44. Горобец Л.Н., Лорикян А.Г., Кутузова М.Н. Анализ динамики гормональных маркеров (кортизол и дегидроэпиандростерон-сульфат) у больных шизофренией // Тр. науч. конф. и круглого стола, посвященные приоритетным исследованиям в области естественных наук. – М.: МПГУ. – 2014. – С. 48–53.
45. Hori H., Teraishi T., Sasayama D. et al. Elevated cortisol level and cortisol/DHEAS ratio in schizophrenia as revealed by low-dose dexamethasone suppression test // *The Open Neuropsychopharmacology.* – 2012. – 5. – P. 18–24.
46. Ryan M.C., Flanagan S., Kinsella U. et al. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia // *Life Sci.* – 2004. – Mar 5. – Vol. 74, № 16. – P. 1999–2008.
47. Steen N.E., Methlie P., Lorentzen S. et al. Increased systemic cortisol metabolism in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a mechanism for increased stress vulnerability? // *J Clin Psychiatry.* – 2011. – 72, Vol. 11. – P. 1515–1521.
48. Venkatasubramanian G., Chittiprol S., Neelakantachar N. et al. Effect of antipsychotic treatment on Insulin-like Growth Factor-1 and cortisol in schizophrenia: a longitudinal study // *Schizophr Res.* – 2010. – Vol. 119, № 1–3. – P. 131–137.
49. Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y. et al. Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics // *Neuropsychopharmacology.* – 2005. – Vol. 30, № 8. – P. 1532–1538.
50. Beyazüz M., Albayrak V., Beyazüz E. et al. Increased serum dehydroandrosterone sulfate in the first episode but not in subsequent episodes in male patients with schizophrenia // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2014. – Vol. 10. – P. 687–693.
51. Ritsner M., Gibel A., Maayan R. et al. Cortisol/Dehydroepiandrosterone ratio and responses to antipsychotic treatment in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* – 2005. – 30. – P. 1913–1922.
52. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Семке А.В. Содержание сульфата дегидроэпиандростерона в крови как показатель прогноза эффективности терапии при резидуальной шизофрении // Журн. неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2010. – № 11. – С. 49–51.
53. Jakovljevic M., Pivac N., Mihaljevic-Peles A. et al. The effects of olanzapine and fluphenazine on plasma cortisol, prolactin and muscle rigidity in schizophrenic patients: a double blind study // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2007. – Mar 30. – Vol. 31, № 2. – P. 399–402.
54. Гончаров Н.П., Кацыя Г.В., Нижник А.Н. Дегидроэпиандростерон и функции мозга // Вестн. Российской АМН. – 2006. – № 6. – С. 45–49.
30. Nachshoni T., Ebert T., Abramovitch Y. et al. Improvement of extrapyramidal symptoms following dehydroandrosterone (DHEA) administration in antipsychotic treated schizophrenia patients: a randomized, double-blind placebo controlled trial // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 79. – P. 251–256.
31. Silver H., Knoll G., Isakov V. et al. Blood DHEAS concentrations correlate with cognitive function in chronic schizophrenia patients: a pilot study // *J Psychiatr Res.* – 2005. – Vol. 39. – P. 569–575.
32. Rupprecht R., Hermann B., Strohle A. et al. Neuroactive steroids: molecular mechanisms of action and implications for neuropsychopharmacology // *Brain Res Rev.* – 2001. – Vol. 37. – P. 59–67.
33. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003. – 28. – P. 139–168.
34. Schumacher M., Akwa Y., Guennoun R. et al. Steroid synthesis and metabolism in nervous system: tropic and protective effects // *J. Neurocytol.* – 2000. – Vol. 29, № 5–6. – P. 307–326.
35. Ritsner M. Pregnenolone, Dehydroepiandrosterone, and Schizophrenia: Alterations and Clinical Trials // *CNS Neurosci Ther.* – 2010. Vol. 16. – P. 32–44.
36. di Michele F., Caltagirone C., Bonaviri G. et al. Plasma dehydroepiandrosterone levels are strongly increased in schizophrenia // *J Psychiatr Res.* – 2005. – 39. – P. 267–273.
37. Strous R.D., Maayan R., Lapidus R. et al. Increased circulatory dehydroandrosterone-sulphate in first episode schizophrenia: relationship to gender, aggression and symptomatology // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 71. – P. 427–434.
38. Taherianfard M., Shariaty M. Evaluation of serum steroid hormones in schizophrenic patients // *Indian J Med Sci.* – 2004. – Vol. 58, № 1. – P. 3–9.
39. Ritsner M., Maayan R., Gibel A. et al. Elevation of the cortisol/dehydroandrosterone ratio in schizophrenia patients // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 14. – P. 267–273.
40. Shirayama Y., Hashimoto K., Suzuki Y. et al. Correlation of plasma neurosteroids to the severity of negative symptoms in male patients with schizophrenia // *Schizophrenia Res.* – 2002. – 58. – P. 69–74.
41. Harris D.S., Wolkovitch O.M., Reus V.I. Movement disorder, memory, psychiatric symptoms and serum DHEA levels in schizophrenic and schizoaffective patients // *World Journ Biol Psychiatry.* – 2001. – 2001. – Vol. 2. – P. 99–102.
42. Ritsner M.S., Gibel A., Ram E. et al. Alternations in DHEA metabolism in schizophrenia: two-month case-control study // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 137–146.
43. Maninger N., Wolkowitz O.M., Reus V.I. et al. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS) // *Frontiers in Neuroendocrinology.* – 2009. – Vol. 30. – P. 65–91.
44. Gorobets L.N., Lorkyan A.G., Kutuzova M.N. Analiz dinamiki hormonal'nykh markerov (kortizol i degidroepiandrosteron-sulfat) u bol'nykh shizofreniei // Tr. nauch. konf. i kruglogo stola, posvyashchennye prioritetnym issledovaniyam v oblasti estestvennykh nauk. – M.: MPGU. – 2014. – S. 48–53.
45. Hori H., Teraishi T., Sasayama D. et al. Elevated cortisol level and cortisol/DHEAS ratio in schizophrenia as revealed by low-dose dexamethasone suppression test // *The Open Neuropsychopharmacology.* – 2012. – 5. – P. 18–24.
46. Ryan M.C., Flanagan S., Kinsella U. et al. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia // *Life Sci.* – 2004. – Mar 5. – Vol. 74, № 16. – P. 1999–2008.
47. Steen N.E., Methlie P., Lorentzen S. et al. Increased systemic cortisol metabolism in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a mechanism for increased stress vulnerability? // *J Clin Psychiatry.* – 2011. – 72, Vol. 11. – P. 1515–1521.
48. Venkatasubramanian G., Chittiprol S., Neelakantachar N. et al. Effect of antipsychotic treatment on Insulin-like Growth Factor-1 and cortisol in schizophrenia: a longitudinal study // *Schizophr Res.* – 2010. – Vol. 119, № 1–3. – P. 131–137.
49. Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y. et al. Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics // *Neuropsychopharmacology.* – 2005. – Vol. 30, № 8. – P. 1532–1538.
50. Beyazüz M., Albayrak V., Beyazüz E. et al. Increased serum dehydroandrosterone sulfate in the first episode but not in subsequent episodes in male patients with schizophrenia // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2014. – Vol. 10. – P. 687–693.
51. Ritsner M., Gibel A., Maayan R. et al. Cortisol/Dehydroepiandrosterone ratio and responses to antipsychotic treatment in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* – 2005. – 30. – P. 1913–1922.
52. Ivanova S.A., Fedorenko O.Yu., Semke A.V. Soderzhanie sulfata degidroepiandrosterona v krvi kak pokazatel' prognoza effektivnosti terapii pri rezidual'noi shizofrenii // Zhurn. neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2010. – № 11. – S. 49–51.
53. Jakovljevic M., Pivac N., Mihaljevic-Peles A. et al. The effects of olanzapine and fluphenazine on plasma cortisol, prolactin and muscle rigidity in schizophrenic patients: a double blind study // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2007. – Mar 30. – Vol. 31, № 2. – P. 399–402.
54. Goncharov N.P., Katsiya G.V., Nizhnik A.N. Degidroepiandrosteron i funktsii mozga // Vestn. Rossiiskoi AMN. – 2006. – № 6. – S. 45–49.

55. Zheng P. Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: Action, mechanism and possible significance // *Prog Neurobiol.* – 2009. – Vol. 89, № 2. – P. 134–152.
56. Kolov S. Phenomenology of combat-related PTSD // *Posttraumatic Stress Disorder Journal in European Psychiatry.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1.
57. Marx C.E., Srevens R.D., Shampine L.J. et al. Neuroactive steroids and altered in schizophrenia and bipolar disorder: relevance to pathophysiology and therapeutics // *Neuropsychopharmacology.* – 2006. – Vol. 31, № 6. – P. 1249–1263.
58. Pisu M.G., Sera M. Neurosteroids and neuroactive drugs in mental disorders // *Life Sci.* – 2004. – Vol. 74, № 26. – P. 3181–3197.
59. Ritsner M.S., Strous R.D. Neurocognitive deficits in schizophrenia are associated with alterations in blood levels of neurosteroids: A multiple regression analysis of findings from a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial with DHEA // *J Psychiatr Res.* – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 14–22.
60. Holka-Pokorska J.A., Radsio R., Jarema R. et al. The stabilizing effect of dehydroandrosterone on clinical parameters of metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine – a randomized, double-blind trial // *Psychiatr Pol.* – 2015. – Vol. 49, № 2. – P. 363–376.
61. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция негативных и позитивных расстройств. – М.: Новый цвет. – 2001.
62. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. и др. Первый психотический эпизод: особенности терапии оланзапином // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2004. – Т. 14, – № 2. – С. 62–67.
63. Ivanova S.A., Semke A.V., Fedorenko O.Yu. The correlation between schizophrenia duration and the serum concentration of dehydroandrosterone sulfate // *Neurochemical Journ.* – 2011. – Vol. 5, № 4. – P. 290–293.
64. Горобец Л.Н., Лорикян А.Г., Кутузова М.Н. 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. – Т. 3. – С. 19–24.
65. Пат. 2006108350/15 РФ. Способ прогнозирования эффективности лечения резидуальной шизофрении атипичными нейролептиками / Иванова С.А., Семке А.В., Ракитина Н.М. и др. – Опубл. 27.09.2007. – Бюл. № 27.
66. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEnvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators // *N Engl Journ Med.* – 2008. – Vol. 353, № 12. – P. 1209–1223.
55. Zheng P. Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: Action, mechanism and possible significance // *Prog Neurobiol.* – 2009. – Vol. 89, № 2. – P. 134–152.
56. Kolov S. Phenomenology of combat-related PTSD // *Posttraumatic Stress Disorder Journal in European Psychiatry.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1.
57. Marx C.E., Srevens R.D., Shampine L.J. et al. Neuroactive steroids and altered in schizophrenia and bipolar disorder: relevance to pathophysiology and therapeutics // *Neuropsychopharmacology.* – 2006. – Vol. 31, № 6. – P. 1249–1263.
58. Pisu M.G., Sera M. Neurosteroids and neuroactive drugs in mental disorders // *Life Sci.* – 2004. – Vol. 74, № 26. – P. 3181–3197.
59. Ritsner M.S., Strous R.D. Neurocognitive deficits in schizophrenia are associated with alterations in blood levels of neurosteroids: A multiple regression analysis of findings from a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial with DHEA // *J Psychiatr Res.* – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 14–22.
60. Holka-Pokorska J.A., Radsio R., Jarema R. et al. The stabilizing effect of dehydroandrosterone on clinical parameters of metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine – a randomized, double-blind trial // *Psychiatr Pol.* – 2015. – Vol. 49, № 2. – P. 363–376.
61. Mosolov S.N. Shkaly psikhometricheskoi otsenki simptomatiki shizofrenii i kontseptsiya negativnykh i pozitivnykh rasstroistv. – M.: Novyi tsvet. – 2001.
62. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Magomedova M.V. i dr. Perviy psikhoticheskii epizod: osobennosti terapii olanzapinom // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2004. – Т. 14, – № 2. – С. 62–67.
63. Ivanova S.A., Semke A.V., Fedorenko O.Yu. The correlation between schizophrenia duration and the serum concentration of dehydroandrosterone sulfate // *Neurochemical Journ.* – 2011. – Vol. 5, № 4. – P. 290–293.
64. Gorobets L.N., Lorkyan A.G., Kutuzova M.N. Sravnitel'naya dinamika urovnei kortizola i degidroepiandrosteron-sulfata u bol'nykh s pervym psikhoticheskim epizodom i khronicheskoi shizofrenii v protsesse terapii olanzapinom s ucheto otlenki terapevticheskogo efekta // *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya.* – 2014. – Т. 3. – С. 19–24.
65. Pat. 2006108350/15 RF. Sposob prognozirovaniya effektivnosti lecheniya rezidualnoi shizofrenii atipichnymi neiroleptikami / Ivanova S.A., Semke A.V., Rakitina N.M. i dr. – Opubl. 27.09.2007. – Byul. № 27.
66. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEnvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators // *N Engl Journ Med.* – 2008. – Vol. 353, № 12. – P. 1209–1223.

The indices of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate as potential biomarkers of the efficacy of antipsychotic therapy in patients with the first psychotic episode

L.N. Gorobets, A.V. Litvinov, V.S. Bulanov

Moscow Institute of Psychiatry – branch of FGBU "SMRCPN named by V.P.Serbysky" Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY:

Actuality. Inadequate quantity and inconsistency of data on the state of HPA axis in patients with the first psychotic episode dictates the need to study cortisol and DHEA-S levels both in terms of clarifying their role in the pathophysiology of schizophrenia and the possibility of using antipsychotic therapy as a biomarker in clinical practice.

Aim of the study. A study of the dynamics of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate levels in patients with the first psychotic episode and chronic schizophrenia during olanzapine therapy.

Materials and methods. In 58 patients with the first psychotic episode (FPE), the cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) values were studied during olanzapine therapy. The comparison group consisted of 34 patients with an average duration of a mental illness of 12.5 years. Control group of mentally and somatically healthy were 34 people. The evaluation of hormonal parameters was carried out dynamically (background, 3–4 weeks and 6–8 weeks of therapy), depending on the effectiveness of treatment. The study was conducted using clinical-psychopathological, biochemical and clinical-statistical methods.

Results. A characteristic feature of the dynamics of cortisol in responders in both groups of patients is the tendency to insignificant fluctuations of high levels of hormone to the 3–4 weeks of the study and a decrease in indicators towards the end of therapy (patients with FPE: background – 732.8 ± 64.0 nmol/l; stage 2 – 735.6 ± 61.9 nmol/l; stage 3 – 680.4 ± 62.7 nmol/l; patients with chronic schizophrenia: background – 695.7 ± 122.1 nmol/l; stage 2 – 635.1 ± 82.1 nmol/l; stage 3 – 588.9 ± 71.0 nmol/l). The general regularity, traced in the dynamics of DHEA-S indices in the respondents of the study groups, was the absence of significant changes in the process of olanzapine therapy (patients with FPE: background – 3.7 ± 0.54 mg/ml; stage 2 – 3.7 ± 0.44 mg/ml; stage 3 – 3.57 ± 0.40 mg/ml; patients with chronic schizophrenia: background – 3.9 ± 0.59 mg/ml; stage 2 – 3.8 ± 0.55 mg/ml; stage 3 – 3.7 ± 0.55 mg/ml). In addition, in patients-responders, the dynamics of cortisol and DHEA-S were unidirectional, which corresponds to the notion of more physiological stress reactions of the HPA axis. In non-responders cortisol and DHEA-S levels in patients with PPE and chronic schizophrenia underwent more significant multidirectional fluctuations (patients with FPE – cortisol: background – 806.5 ± 115.8 nmol/l; stage 2 – 622.6 ± 63.7 nmol/l; stage 3 – 660.7 ± 67.2 nmol/l; DHEA-S: background – 674.7 ± 72.0 nmol/l; stage 2 – 718.6 ± 50.4 nmol/l; stage 3 – 653.3 ± 36.5 nmol/l; patients with chronic schizophrenia – cortisol: background – 674.7 ± 72.0 nmol/l; stage 2 – 718.6 ± 50.4 nmol/l; stage 3 – 653.3 ± 36.5 nmol/l; DHEA-S: background – 3.9 ± 0.59 mg/ml; stage 2 – 3.8 ± 0.55 mg/ml; stage 3 – 3.7 ± 0.55 mg/ml).

Conclusion. The evaluation of hormonal parameters was carried out dynamically (background, 3–4 weeks and 6–8 weeks of therapy), depending on the effectiveness of treatment. Hormonal predictors of the effectiveness of olanzapine therapy in patients with FPE and chronic schizophrenia may include: minor changes in high cortisol levels at week 3–4 of therapy; high rates of DHEA-S before and 3–4 weeks of therapy; unidirectional changes in cortisol and DHEA-S, as well as their ratio to 3–4 weeks of therapy.

KEY WORDS: first psychotic episode (PEP), cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), biomarkers, olanzapine.

CONTACT: gorobetsln@mail.ru