

Влияние клинико-иммунобиологических факторов на эффективность антипсихотической терапии оланзапином у больных шизофренией

О.А. Лобачева, В.Б. Никитина, Е.Г. Корнетова, А.В. Семке, Н.А. Бохан

Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

РЕЗЮМЕ.

Цель исследования. Изучение клинико-иммунобиологических факторов у больных шизофренией с разной эффективностью лечения оланзапином.

Пациенты и методы. В исследование включены 29 стационарных больных с верифицированным диагнозом шизофрении по МКБ-10, проходивших лечение в клинике НИИ психического здоровья в связи с обострением, проявлявших ответ на терапию оланзапином в период предшествовавшей госпитализации. Оценка степени тяжести симптомов и изменений в динамике терапии оланзапином в течение исследования проводили через 6 недель с использованием клинических шкал PANSS, CGI. Лабораторные методы включали определение параметров клеточного, гуморального, фагоцитарного звеньев иммунитета и концентрации кортизола в сыворотке крови.

Результаты. Наиболее выраженными особенностями иммунного статуса в группе пациентов с высокой эффективностью терапии по сравнению с группой больных с низкой эффективностью лечения до назначения психофармакотерапии являются более высокие значения количества Т-хелперов/индукторов (CD4⁺), натуральных клеток-киллеров (CD16⁺) и уровня кортизола. У этих же пациентов отмечен высокий общий балл по шкале PANSS.

Выводы. Выявлен комплекс клинико-иммунобиологических параметров, связанных с эффектом антипсихотической терапии, который можно учитывать при дифференцированном назначении антипсихотика для повышения эффективности проводимого лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, система иммунитета, факторы эффективности терапии, оланзапин

КОНТАКТ: oalobacheva@mail.ru

Введение

Поиск клинико-биологических факторов, влияющих на эффективность лечения, является одной из важнейших задач фундаментальной медицины на современном этапе [1–6].

Атипичные антипсихотические препараты (ААП) стали важной частью современного психиатрического сервиса благодаря их эффективности в отношении негативных симптомов шизофрении и низкой частоте возникновения экстрапирамидных нарушений [7, 8]. Одним из препаратов нового поколения является оланзапин, являющийся производным тиенобензодиазепина и имеющий большее сродство к серотониновым 5-HT₂-рецепторам, чем к дофаминовым рецепторам [9]. Считается, что при определенном уровне блокады D₂-рецепторов антагонистическое воздействие на 5-HT₂-рецепторы приводит к антипсихотическому эффекту [10]. Вместе с тем в литературе накапливаются данные о побочных эффектах антипсихотиков второго поколения, значительном варьировании их эффективности в зависимости от клинической ситуации, вследствие чего проблема дифференцированного назначения ААП остается актуальной [11–13].

К настоящему времени накоплен большой объем данных о роли нарушений нервной, иммунной и эндокринной систем в патогенетических механизмах шизофрении, существовании клинико-биологических, в том числе клинико-иммунологических стереотипов развития болезни [14–17]. Экспериментальные и клинические данные указывают на участие молекулярно-биологических механизмов в патогенезе психических расстройств, основными из которых

являются нарушения в функционировании нейромедиаторных систем мозга [18, 19]. Дисбаланс иммунорегуляторных Th1/Th2-цитокинов с усилением Th2-иммунного ответа служит одним из ключевых механизмов психонейроиммунных нарушений при шизофрении [20–22]. Нарушения функции иммунитета, психонейроиммунного взаимодействия, метаболических процессов утяжеляют клиническую картину заболевания, способствуют формированию терапевтической резистентности, нежелательных побочных явлений психотропной терапии, снижают эффективность лечения пациентов.

Одним из механизмов иммуносупрессии при шизофрении является повышение концентрации кортизола [23, 24]. Значительное увеличение концентрации кортизола может приводить к нарушениям в структурах головного мозга (или сопровождаться ими) и связано с повышенным риском развития психозов [25]. Содержание кортизола в комбинации с другими показателями (концентрацией стероидного гормона дегидроэпиандростерона или иммунологическими параметрами) в ряде исследований рассматривается в качестве маркера ответа у больных шизофренией на применяемую нейролептическую терапию [26, 27].

Проблема прогнозирования эффективности терапии до начала психофармакологического лечения, уточнения и индивидуализации показаний к назначению существующих антипсихотиков остается приоритетной в лечении больных шизофренией. Это связано с тяжестью шизофренического процесса, необходимостью длительного, в большинстве случаев пожизненного приема психотропных препаратов, а также с большим выбором дорогостоящих психотропных

средств и особенностями индивидуального реагирования на них пациентов [28, 29]. В то же время недостаточная эффективность в отдельных случаях применения антипсихотической терапии обуславливает необходимость разработки различных методов ее повышения и поиска критериев дифференцированного назначения такой терапии, в том числе и иммунологических, поскольку иммунным механизмам отводится значимая роль в патогенезе шизофрении [30–33]. Случаи использования иммунологических факторов для прогнозирования эффективности лечения больных шизофренией отражены в единичных сообщениях, в основном при изучении иммунотропных эффектов антипсихотических препаратов. В связи с этим периферические фенотипы иммунокомпетентных клеток крови могут быть использованы в качестве биомаркеров шизофрении, обеспечивая доступные неинвазивные методы мониторинга течения заболевания и эффективности терапии [34–36].

Целью исследования явилось изучение клинико-иммунобиологических факторов у больных шизофренией с разной эффективностью лечения оланзапином.

Материал и методы

В группу были включены 29 больных шизофренией (13 женщин и 16 мужчин) в возрасте от 18 до 58 лет (средний возраст составил $28,3 \pm 5,0$ лет), со средней продолжительностью заболевания $5,8 \pm 3,6$ лет, проходивших лечение в клинике НИИ психического здоровья в связи с обострением и принимавших в качестве антипсихотической терапии оланзапин в среднетерапевтических дозах (10–20 мг/сут). Критериями включения больных в исследование были верифицированный диагноз шизофрении по МКБ-10 (F20.00, F20.01, F20.02, F20.6) и успешная терапия оланзапином в течение предшествующего эпизода. Критериями невключения являлось наличие выраженных коморбидных неврологических и соматических заболеваний.

Оценку степени тяжести симптомов и изменений в динамике терапии проводили через 6 недель лечения с использованием шкал PANSS (русская версия) [37, 38] и CGI [39].

Исследование параметров иммунитета проводили с использованием иммунологических методов [40, 41], включающих фенотипирование иммунокомпетентных клеток по кластерам дифференцировки CD (cluster of differentiation) с использованием моноклональных ан-

тител (CD3⁺ – зрелые Т-лимфоциты, CD4⁺ – Т-хелперы-индукторы, CD8⁺ – цитотоксические Т-лимфоциты, CD16⁺ – натуральные киллеры, HLADR⁺ – лимфоциты с маркерами поздней активации, CD20⁺ – В-лимфоциты); определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig) IgM, IgG, IgA; уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарной активности полиморфно-ядерных нейтрофилов (фагоцитарный индекс ФИ); общепринятые в клинической практике лабораторные методы (определение лейкоцитов, лимфоцитов, формулы крови). Определяли уровень сывороточной концентрации кортизола методом иммуноферментного анализа (ИФА). Контролем служили данные иммунного статуса 200 практически здоровых людей (региональные иммунологические нормы). Обследование проводили в динамике: до начала терапии (1-я точка) и через 6 недель лечения (2-я точка). Выбор факторов эффективности лечения больных шизофренией осуществляли на базе анализа показателей, полученных при поступлении пациентов в стационар.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета программ Statistica for Windows (2000, версия 12.0) фирмы Statsoft Inc. Поскольку большинство изучаемых показателей не подчинялось нормальному закону распределения, применяли непараметрические критерии, их описательная статистика представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом (LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль). Для сравнения независимых выборок применяли критерий Манна – Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

При проведении исследования были соблюдены принципы Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Результаты

Динамика психопатологической симптоматики в процессе лечения оланзапином представлена в табл. 1. Как видно из приведенных данных, к 6-й неделе терапии в общей группе больных отмечены статистически значимые благоприятные изменения в выраженности суммарной оценки позитивной, негативной и общепатологической симптоматики. Доля редукции баллов по субшкалам шкалы PANSS к концу 6-недельного лечения составила 24,5–41,7 %.

Таблица 1. Динамика психопатологической симптоматики по шкале PANSS у больных шизофренией в процессе лечения оланзапином

Клиническая симптоматика	Баллы Me (LQ–UQ)		p
	До лечения	После лечения	
Позитивная	24 (18,0–27,0)	14 (12,5–16,0)	0,000016
Негативная	26,5 (21,5–29,0)	20 (15,5–24,0)	0,000329
Общепсихопатологическая	53 (44,5–58,0)	35,5 (27,0–41,0)	0,000002
Средние значения общего балла	102,5 (86,0–111,5)	68,5 (54,5–80,0)	0,000003

Примечание: p – достоверность между точками обследования; Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль

Эффективность терапии регистрировалась по динамике улучшения состояния через 6 недель лечения с использованием шкалы общего клинического впечатления CGI (табл. 2).

На основании этих данных пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (21 пациент) с высокой эффективностью терапии, в группе объединены пациенты со значительным и существенным улучшением психического состояния; 2-я группа (8 пациентов) с низкой эффективностью лечения, в эту группу вошли пациенты с незначительным улучшением психического состояния и отсутствием эффекта.

Динамика психопатологической симптоматики в процессе лечения оланзапином в группах с разной эффективностью лечения представлена в табл. 3. В первой точке исследования при поступлении в стационар пациенты 1-й и 2-й групп не имели статистически значимых отличий по выраженности позитивных, негативных и общепсихопатологических симптомов. Средний балл по шкале PANSS был достоверно выше в 1-й группе пациентов. Анализ индивидуальных значений общего балла в группе с высокой эффективностью терапии показал, что из 21 обследованного у 15 (71,4 %) общий балл по шкале PANSS был выше 98.

Проведена сравнительная оценка показателей системы иммунитета и уровня кортизола до назначения больным оланзапина по сравнению со здоровыми лицами, а также между группами пациентов с раз-

личной эффективностью лечения (табл. 4). В первой точке исследования до назначения оланзапина у пациентов выявлен количественный дефицит основных популяций Т-лимфоцитов, активация гуморальных факторов иммунитета (IgM) и высокий уровень кортизола.

Показано, что наиболее выраженными особенностями иммунного статуса в 1-й группе пациентов (с высокой эффективностью терапии) по сравнению со 2-й группой (с низкой эффективностью лечения) до назначения оланзапина являются более высокие значения количества Т-хелперов/индукторов (CD4⁺), натуральных киллеров (CD16⁺) и уровня кортизола.

В процессе терапии оланзапином в группе с высокой эффективностью лечения во 2-й точке обследования по отношению к 1-й точке снижается количество лимфоцитов CD4⁺-фенотипа: 39,50 (35,00–44,50 %) и 35,00 (32,00–41,50 %) и клеток CD16⁺-фенотипа: 12,00 (8,12–14,00 %) и 9,94 (6,50–16,00 %) и утрачивается достоверность по отношению к контролю. Уровень кортизола остается высоким в процессе терапии. Во 2-й группе с низкой эффективностью терапии значимая динамика этих показателей не отмечена.

Обсуждение

К 6-й неделе терапии у обследованных больных отмечены благоприятные изменения в выраженности суммарных баллов позитивной, негативной и общепсихопатологической симптоматики. Доля редукции баллов по субшкалам шкалы PANSS к концу 6-недельного лечения составила 24,5–41,7 %, что согласуется с данными литературы о снижении баллов клинической симптоматики по шкале PANSS на 20–30 % при лечении ААП в течение 6–12 недель [42, 43]. Различия в исходном уровне выраженности симптомов между группами, зарегистрированном по PANSS, свидетельствуют о том, что в группе с более высокой эффективностью антипсихотической терапии выраженность симптомов изначально была выше, что соответствует общим представлениям о лучшем ответе на терапию лиц с более острой симптоматикой [44, 45].

Таблица 2. Динамика улучшения состояния по шкале CGI в ходе лечения оланзапином

Степень улучшения состояния	Число пациентов	
	Абсолютное значение	%
Высокая эффективность терапии (группа 1)	21	72,4
Низкая эффективность терапии (группа 2)	8	27,6
Всего пациентов	29	100,0

Таблица 3. Динамика психопатологической симптоматики по шкале PANSS у больных шизофренией в разной эффективности терапии в процессе лечения оланзапином

Клиническая симптоматика	Баллы <i>Me (LQ-UQ)</i>				<i>p</i>
	Группа 1 (<i>n</i> = 21)		Группа 2 (<i>n</i> = 8)		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Позитивная	24 (18–27) <i>p</i> ₁ = 0,00009	14 (12–16)	17 (15–19) <i>p</i> ₁ = 0,200	14 (12–17)	0,081
Негативная	26 (21–29) <i>p</i> ₁ =0,001	18 (12–25)	25 (20–29) <i>p</i> ₁ = 0,343	21 (18–24)	0,907
Общепсихопатологическая	56 (48–60) <i>p</i> ₁ = 0,000005	36 (27–40)	48 (36–52) <i>p</i> ₁ = 0,343	39 (28–46)	0,116
Средние значения общего балла	108 (88–114) <i>p</i> ₁ = 0,00002	69 (52–78)	89 (71–98) <i>p</i> ₁ = 0,486	75 (59–88)	0,049

Примечания: p_1 – достоверность различий до и после лечения; p – достоверность различий между 1-й и 2-й группами в 1-й точке исследования (до лечения), Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль

Таблица 4. Иммунобиологическая характеристика больных шизофренией до назначения оланзапина в группах больных шизофренией с различной эффективностью лечения

Показатели	Здоровые лица (n = 200)	Больные шизофренией <i>Me (LQ-UQ)</i>		Достоверность различий p_2
		Группа 1 (n = 21)	Группа 2 (n = 8)	
Лейкоциты, 10^9 /л	5,67 (4,70–6,38)	6,20 (5,05–7,40) $p_1 = 0,0562$	6,04 (4,8–6,4) $p_1 = 0,7991$	0,0548
Лимфоциты, %	33,52 (28,00–39,50)	30,00 (22,00–35,00) $p_1 = 0,7350$	32,31 (30,00–37,00) $p_1 = 0,8991$	0,2400
CD3 ⁺ , 10^9 /л	66,48 (62,00–71,00)	65,50 (58,06–71,00) $p_1 = 0,3964$	63,00 (58,2–81,00) $p_1 = 0,4902$	0,3998
CD4 ⁺ , 10^9 /л	36,42 (36,00–36,50)	39,50 (35,00–44,50) $p_1 = 0,0443$	32,00 (31,98–35,00) $p_1 = 0,0076$	0,0174
CD8 ⁺ , 10^9 /л	25,53 (25,00–26,00)	25,00 (23,50–28,00) $p_1 = 0,8135$	23,00 (21,22–25,00) $p_1 = 0,0125$	0,8996
HLADR ⁺ , 10^9 /л	18,41 (15,50–21,00)	16,00 (10,00–23,00) $p_1 = 0,8701$	20,69 (13,00–22,00) $p_1 = 0,0001$	0,6850
CD16 ⁺ , 10^9 /л	9,37 (7,00–10,50)	12,00 (8,12–14,00) $p_1 = 0,0136$	8,00 (3,00–8,42) $p_1 = 0,0075$	0,0019
CD20 ⁺ , 10^9 /л	9,00 (7,00–11,00)	7,5 (4,50–13,00) $p_1 = 0,0580$	9,34 (6,00–9,77) $p_1 = 0,431$	0,9784
IgM, г/л	1,25 (1,00–1,50)	1,51 (1,18–1,68) $p_1 = 0,0601$	1,50 (0,88–1,57) $p_1 = 0,4360$	0,5332
IgG, г/л	15,81 (13,07–19,16)	14,76 (9,14–17,08) $p_1 = 0,1228$	15,72 (10,96–16,59) $p_1 = 0,5103$	0,9826
IgA, г/л	2,13 (1,47–2,74)	2,13 (1,57–2,41) $p_1 = 0,8478$	1,84 (1,34–2,37) $p_1 = 0,7701$	0,2404
ЦИК, усл. ед.	88,65 (60,00–110,00)	97,50 (63,5–136,00) $p_1 = 0,3903$	105,00 (85,00–117,72) $p_1 = 0,1397$	0,6850
Фагоцитарный индекс, %	70,81 (61,44–72,00)	72,17 (56,00–80,00) $p_1 = 0,9490$	78,00 (71,63–82,00) $p_1 = 0,0014$	0,2404
Кортизол, нмоль/л	461,68 (359,8–538,10)	706,41 (635,68–828,75) $p_1 = 0,0001$	493,57 (375,66–540,94) $p_1 = 0,3647$	0,0002

Примечания: p_1 – достоверность различий по отношению к здоровым лицам; p_2 – достоверность различий между 1-й и 2-й группами больных шизофренией в 1-й точке исследования;

Me – медиана, *LQ* – нижний квартиль, *UQ* – верхний квартиль; IgM, IgG, IgA – иммуноглобулины классов М, G, A; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

В результате проведенного исследования выявлены особенности психонейроиммунотерпии в группах больных шизофренией с различной эффективностью терапии оланзапином. Эффективное лечение сопровождается нормализацией отдельных параметров иммунитета (Т-хелперы/индукторы, натуральные киллеры). Отсутствие позитивных изменений иммунологических показателей по сравнению с первой точкой обследования свидетельствует о недостаточной эффективности терапии, необходимости продолжения лечения с возможным изменением терапевтической тактики и подключением иммунотерапии [15, 33].

Несмотря на существующий в настоящее время большой объем данных о роли нарушений нервной, иммунной и эндокринной систем в патогенетических механизмах шизофрении, использование иммунологических факторов для прогноза эффективности лечения больных шизофренией отражены в единичных сообщениях, в основном при изучении иммунотропных

эффектов антипсихотических препаратов, в них авторы просто констатируют выявленные нарушения параметров иммунитета [15, 34]. Очевидно, что большую надежность и ценность представляют не отдельные параметры иммунитета, а их комплексы, в том числе комплексы разноуровневых систем организма. На основе анализа результатов комплексного иммунобиологического обследования нами установлен комплекс показателей (повышенное количество Т-хелперов/индукторов (CD4⁺), натуральных киллеров (CD16⁺), высокая концентрация кортизола в сыворотке крови), которые могут быть использованы в практической психиатрии в совокупности с клиническими особенностями (высокий общий балл по шкале PANSS) при выборе тактики лечения. Полученные данные необходимо подтверждать на других антипсихотических препаратах. В частности, представляет интерес проведение сходного исследования с клозапином [29], поскольку эти два препарата близки по структуре и механизму действия.

К ограничениям настоящего исследования относятся небольшая выборка и ее клиническая неоднородность, открытая оценка и отсутствие плацебо-контроля. Вместе с тем полученные результаты нельзя назвать случайными, имеется необходимость их проверки с использованием методологии рандомизированных контролируемых исследований в более крупных и однородных выборках больных шизофренией.

Заключение

Выявленные особенности иммунного ответа в группах больных с различной эффективностью терапии оланзапином позволили определить комплекс клинко-иммунобиологических факторов, который можно учитывать при раннем прогнозировании эффективности антипсихотической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В.Г. Кукеса. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 944 с.
2. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 491–623.
3. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В. Поиск биомаркеров и разработок фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 1 (76). – С. 12–17.
4. Гурович И.Я., Узбекиев М.Г. К пониманию биомаркеров психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – № 3. – С. 80–83.
5. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Генетические маркеры риска развития спектра метаболических нарушений при применении антипсихотиков второй генерации // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – № 4. – С. 2–10.
6. Bagdy G., Juhasz G. Biomarkers for personalised treatment in psychiatric diseases // Expert Opin Med Diagn. – 2013. – Vol. 7, № 5. – P. 417–422.
7. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии. – М., 2002. – С. 47–81.
8. А. Хасан, Фалкай П., Воброк Т., Либман Д., Глентой Б., Гаттаз В.Ф., Меллер Х-Ю., Мосолов С.Н. и др. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP)*. Ч. 1. Обновленная редакция 2012 г. по терапии острого приступа шизофрении и терапевтически резистентных случаев // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 1. – С. 3–40.
9. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: БИНОМ, 2004. – 415 с.
10. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении / пер. с англ. под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Taylor & Francis, 2004. – 167 с.
11. Рывкин П.В., Сердитов О.В. и др. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
12. Leucht S., Cipriani A., Spineli L. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // Lancet. – 2013. – Vol. 382 (9896). – P. 951–962.
13. Hutton P., Taylor P., Mulligan L. et al. Quetiapine immediate release v. placebo for schizophrenia: systematic review, meta-analysis and reappraisal // The British Journal of Psychiatry. – 2015. – Vol. 206, № 5. – P. 360–370.
14. Крыжановский Г.Н., Акмаев И.Г., Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии. – М.: Медицинская книга, 2010. – 288 с.
15. Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Лобачева О.А., Никитина В.Б. Технология иммунорекции при психических расстройствах. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 2010. – 172 с.
16. Avgustin B., Wraber B., Tavcar R. Increased Th1 and Th2 immune reactivity with relative Th2 dominance in patients with acute exacerbation of schizophrenia // Croat Med J. – 2005. – Vol. 46, № 2. – P. 268–274.
17. Maino K., Gruber R., Riedel M. et al. T- and B-lymphocytes in patients with schizophrenia in acute psychotic episode and the course of the treatment // Psychiatry Res. – 2007. – Vol. 152, № 2–3. – P. 173–180.
18. Idova G., Alperina E., Cheido M. Contribution of brain dopamine, serotonin and opioid receptors in the mechanisms of neuroimmunomodulation: evidence from pharmacological analysis // International Immunopharmacology. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 618–625.
19. Muller N., Schwarz M. Schizophrenia as an inflammation-mediated dysbalance of glutamatergic neurotransmission // Neurotox Res. – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. 131–148.
20. Андросова Л.В., Секирина Т.П., Кушнер С.Г. и др. Система интерлейкинов у больных шизофренией // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2004. – Т. 104, № 2. – С. 43–47.
21. Crespo-Facorro V., Carrasco-Marín E., Pérez-Iglesias R. et al. Interleukin-12 plasma levels in drug-naïve patients with a first episode of psychosis: Effects of antipsychotic drugs // Psychiatry Res. – 2008. – Suppl. 15. – Vol. 158, № 2. – P. 206–216.
22. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 2–8.
23. Кочетков Я.А., Фролова О.Г., Жмурина М.В., Горобец Л.Н. Изменение уровня секреции лептина при применении атипичных нейролептиков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 9. – С. 72–73.
24. Рубцова О.Г., Кутузова Н.М., Бельтикова К.В. Особенности изменения уровня кортизола при депрессивных расстройствах // Естественные и технические науки. – 2008. – № 4 (36). – С. 54–58.

REFERENCES

1. Klinicheskaya farmakologiya: uchebnik / pod red. V.G. Kukesa. – 3-e izd., pererab. i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2006. – 944 s.
2. Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 491–623.
3. Ivanova S.A., Fedorenko O.Yu., Smirnova L.P., Semke A.V. Poisk biomarkerov i razrabotka farmakogeneticheskikh podkhodov k personalizirovannoi terapii bol'nykh shizofreniei // Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii. – 2013. – № 1 (76). – S. 12–17.
4. Gurovich I.Ya., Uzbekov M.G. K ponimaniyu biomarkerov psikhicheskikh rasstroistv // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2015. – № 3. – S. 80–83.
5. Mazo G.E., Kibitov A.O. Geneticheskie markery riska razvitiya spektra metabolicheskikh narushenii pri primenenii antipsikhotikov vtoroi generatsii // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2017. – № 4. – S. 2–10.
6. Bagdy G., Juhasz G. Biomarkers for personalised treatment in psychiatric diseases // Expert Opin Med Diagn. – 2013. – Vol. 7, № 5. – P. 417–422.
7. Mosolov S.N. Polveka neurolepticheskoi terapii: osnovnye itogi i novye rubezhi // Noveye dostizheniya v terapii. – M., 2002. – S. 47–81.
8. A. Khasan, Falkai P., Vobrok T., Liberman D., Glentoi B., Gattaz V.F., Meller Kh-Yu., Mosolov S.N. i dr. Rukovodstvo po biologicheskoi terapii shizofrenii Vsemirnoi federatsii obshchestv biologicheskoi psikiatrii (WFSBP)*. Ch. 1. Obnovlennaya redaktsiya 2012 g. po terapii ostrogo pristupa shizofrenii i terapevticheski rezistentnykh sluchaeve // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2013. – № 1. – S. 3–40.
9. Arana D., Rozenbaum D. Farmakoterapiya psikhicheskikh rasstroistv / pod red. S.N. Mosolova. – M.: BINOM, 2004. – 415 s.
10. Karlson A., Lekrub'e I. Dofaminovaya teoriya patogeneza shizofrenii / per. s angl. pod red. S.N. Mosolova. – London: Taylor & Francis, 2004. – 167 s.
11. Ryvkin P.V., Serditov O.V. i dr. Metabolicheskie pobochnye efekty sovremennoi antipsikhoticheskoi farmakoterapii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2008. – T. 18, № 3. – S. 75–90.
12. Leucht S., Cipriani A., Spineli L. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // Lancet. – 2013. – Vol. 382 (9896). – P. 951–962.
13. Hutton P., Taylor P., Mulligan L. et al. Quetiapine immediate release v. placebo for schizophrenia: systematic review, meta-analysis and reappraisal // The British Journal of Psychiatry. – 2015. – Vol. 206, № 5. – P. 360–370.
14. Kryzhanovskii G.N., Akmaev I.G., Magaeva S.V., Morozov S.G. Neiroimunoendokrinnye vzaimodeistviya v norme i patologii. – M.: Meditsinskaya kniga, 2010. – 288 s.
15. Vetlugina T.P., Nevidimova T.I., Lobacheva O.A., Nikitina V.B. Tekhnologiya immunkorreksii pri psikhicheskikh rasstroistvakh. – Tomsk: Izd-vo Tomskogo un-ta, 2010. – 172 s.
16. Avgustin B., Wraber B., Tavcar R. Increased Th1 and Th2 immune reactivity with relative Th2 dominance in patients with acute exacerbation of schizophrenia // Croat Med J. – 2005. – Vol. 46, № 2. – P. 268–274.
17. Maino K., Gruber R., Riedel M. et al. T- and B-lymphocytes in patients with schizophrenia in acute psychotic episode and the course of the treatment // Psychiatry Res. – 2007. – Vol. 152, № 2–3. – P. 173–180.
18. Idova G., Alperina E., Cheido M. Contribution of brain dopamine, serotonin and opioid receptors in the mechanisms of neuroimmunomodulation: evidence from pharmacological analysis // International Immunopharmacology. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 618–625.
19. Muller N., Schwarz M. Schizophrenia as an inflammation-mediated dysbalance of glutamatergic neurotransmission // Neurotox Res. – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. 131–148.
20. Androsova L.V., Sekirina T.P., Kushner S.G. i dr. Sistema interleikinov u bol'nykh shizofreniei // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2004. – T. 104, № 2. – S. 43–47.
21. Crespo-Facorro V., Carrasco-Marín E., Pérez-Iglesias R. et al. Interleukin-12 plasma levels in drug-naïve patients with a first episode of psychosis: Effects of antipsychotic drugs // Psychiatry Res. – 2008. – Suppl. 15. – Vol. 158, № 2. – P. 206–216.
22. Kostyukova A.B., Mosolov S.N. Neirovospalitel'naya gipoteza shizofrenii i nekotorye novye terapevticheskie podkhody // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2013. – № 4. – С. 2–8.
23. Kochetkov Ya.A., Frolova O.G., Zhmurina M.V., Gorobets L.N. Izmenenie urovnya sekretsii leptina pri primenenii atipichnykh neuroleptikov // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. – 2005. – № 9. – С. 72–73.
24. Rubtsova O.G., Kutuzova N.M., Bel'tikova K.V. Osobennosti izmeneniya urovnya kortizola pri depressivnykh rasstroistvakh // Estestvennye i tekhnicheskie nauki. – 2008. – № 4 (36). – С. 54–58.

25. Nugent K.L., Chiappelli J., Sampath H. et al. Cortisol Reactivity to Stress and Its Association With White Matter Integrity in Adults With Schizophrenia // *Psychosom Med.* – 2015, Sep. – Vol. 77, № 7. – P. 733–742.
26. Babinkostova Z., Stefanovski B., Janicevic-Ivanovska D. et al. / *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 175–183.
27. Mondelli V., Ciufolini S., Belvederi Murri M. et al. Cortisol and Inflammatory Biomarkers Predict Poor Treatment Response in First Episode Psychosis // *Schizophr Bull.* – 2015, Sep. – Vol. 41, № 5. – P. 1162–1170.
28. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Рисперидон (рисполепт) в повседневной практике лечения шизофрении: Фармакоэпидемиологическое и фармакоэкономическое исследование // Социальная и клиническая психиатрия. – 2004. – № 3. – С. 44–53.
29. Алфимов П.В., Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клоzapина при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. – 21–29.
30. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–61.
31. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В. и др. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – № 114 (2). – С. 37–41.
32. Müller N. Immunology of schizophrenia // *Neuroimmunomodulation.* – 2014. – Vol. 21, № 2–3. – P. 109–116.
33. Vetlugina T., Lobacheva O., Sergeeva S. et al. Adjunctive use of interferon – inducer for treatment of patients with schizophrenia // *Acta Neuropsychiatrica.* – 2015. – Vol. 16. – P. 1–8.
34. Vetlugina T.P. Psikhoneiroimmunomodulyatsiya pri shizofrenii: vozmozhnosti prognoza techeniya i terapii shizofrenii na osnove immunologicheskikh podkhodov. V kn. *Biologicheskie markery shizofrenii: poisk i klinicheskoe primeneniye* / pod red. N.A. Bokhana, S.A. Ivanovoi. – Novosibirsk: Izd-vo SO RAN, 2017. – 148 s.
35. Brito-Melo G.E., Nicolato R., de Oliveira A.C. et al. Increase in dopaminergic, but not serotonergic, receptors in T-cells as a marker for schizophrenia severity // *J Psychiatr Res.* – 2012, Jun. – Vol. 46, № 6. – P. 738–742.
36. Fernandez-Egea E., Vértés P.E., Flint S.M. et al. Peripheral Immune Cell Populations Associated with Cognitive Deficits and Negative Symptoms of Treatment-Resistant Schizophrenia // *PLoS One.* – 2016, May 31. – Vol. 11 (5). – P. e0155631.
37. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
38. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13, № 2. – P. 261–276.
39. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Rev. Rockville, MD // U.S. National Institute of Health, Psycho-pharmacology Research Branch. – 1976. – P. 218–222.
40. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 4–6.
41. Сизякина А.П., Андреева И.И. Справочник по клинической иммунологии. – Ростов н/Д: Феникс, 2005. – 448 с.
42. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланzapина, рисперидона, кветиапина, клоzapина и алоперидола) // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М., 2002. – С. 82–94.
43. Hrdlicka M., Dudova I. Atypical antipsychotics in the treatment of early-onset schizophrenia // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2015. – Vol. 11. – P. 907–913.
44. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
45. Шмуклер А.Б. Шизофрения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 176 с.
25. Nugent K.L., Chiappelli J., Sampath H. et al. Cortisol Reactivity to Stress and Its Association With White Matter Integrity in Adults With Schizophrenia // *Psychosom Med.* – 2015, Sep. – Vol. 77, № 7. – P. 733–742.
26. Babinkostova Z., Stefanovski B., Janicevic-Ivanovska D. et al. / *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 175–183.
27. Mondelli V., Ciufolini S., Belvederi Murri M. et al. Cortisol and Inflammatory Biomarkers Predict Poor Treatment Response in First Episode Psychosis // *Schizophr Bull.* – 2015, Sep. – Vol. 41, № 5. – P. 1162–1170.
28. Gurovich I.Ya., Lyubov E.B. Risperidon (rispolept) v povsednevnoi praktike lecheniya shizofrenii: Farmakoepidemiologicheskoe i farmakoekonomicheskoe issledovanie // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2004. – № 3. – С. 44–53.
29. Alfimov P.V., Oleneva E.V., Mosolov S.N. Prognosticheskiye faktory terapevtsicheskoy effektivnosti klozapina pri shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv.* – 2013. – № 2. – С. – 21–29.
30. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Kapiletti S.G. Antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendatsiyam // *Biologicheskiye metody terapii psikhicheskikh rasstroystv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike* / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – С. 11–61.
31. Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Androsova L.V. i dr. Immunologicheskii monitoring endogennykh pristupoobraznykh psikhozov // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2014. – № 114 (2). – С. 37–41.
32. Müller N. Immunology of schizophrenia // *Neuroimmunomodulation.* – 2014. – Vol. 21, № 2–3. – P. 109–116.
33. Vetlugina T., Lobacheva O., Sergeeva S. et al. Adjunctive use of interferon – inducer for treatment of patients with schizophrenia // *Acta Neuropsychiatrica.* – 2015. – Vol. 16. – P. 1–8.
34. Vetlugina T.P. Psikhoneiroimmunomodulyatsiya pri shizofrenii: vozmozhnosti prognoza techeniya i terapii shizofrenii na osnove immunologicheskikh podkhodov. V kn. *Biologicheskiye markery shizofrenii: poisk i klinicheskoe primeneniye* / pod red. N.A. Bokhana, S.A. Ivanovoi. – Novosibirsk: Izd-vo SO RAN, 2017. – 148 s.
35. Brito-Melo G.E., Nicolato R., de Oliveira A.C. et al. Increase in dopaminergic, but not serotonergic, receptors in T-cells as a marker for schizophrenia severity // *J Psychiatr Res.* – 2012, Jun. – Vol. 46, № 6. – P. 738–742.
36. Fernandez-Egea E., Vértés P.E., Flint S.M. et al. Peripheral Immune Cell Populations Associated with Cognitive Deficits and Negative Symptoms of Treatment-Resistant Schizophrenia // *PLoS One.* – 2016, May 31. – Vol. 11 (5). – P. e0155631.
37. Mosolov S.N. Shkaly psikhometricheskoi otsenki simptomatiki shizofrenii i kontseptsiya pozitivnykh i negativnykh rasstroystv. – M.: Novyi tsvet, 2001. – 238 s.
38. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13, № 2. – P. 261–276.
39. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Rev. Rockville, MD // U.S. National Institute of Health, Psycho-pharmacology Research Branch. – 1976. – P. 218–222.
40. Khaitov R.M., Pinegin B.V. Otsenka immunnogo statusa cheloveka v norme i pri patologii // *Immunologiya.* – 2001. – № 4. – С. 4–6.
41. Sizyakina A.P., Andreeva I.I. Spravochnik po klinicheskoi immunologii. – Rostov n/D: Feniks, 2005. – 448 s.
42. Mosolov S.N., Kalinin V.V., Eremin A.V. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' novogo pokoleniya antipsikhoticheskikh sredstv pri lechenii obostrenii shizofrenii (meta-analiz original'nykh issledovaniy olanzapina, risperidona, kvetiapina, klozapina i aloperidola) // *Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevaniy.* – M., 2002. – С. 82–94.
43. Hrdlicka M., Dudova I. Atypical antipsychotics in the treatment of early-onset schizophrenia // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2015. – Vol. 11. – P. 907–913.
44. Mosolov S.N. Osnovy psikhofarmakoterapii. – M.: Vostok, 1996. – 288 s.
45. Shmukler A.B. Shizofreniya. – M.: GEOTAR-Media, 2017. – 176 s.

Influence of clinical-immunobiological factors on efficiency of antipsychotic therapy with olanzapine in patients with schizophrenia

O.A. Lobacheva, V.B. Nikitina, E.G. Kornetova, A.V. Semke, N.A. Bokhan

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian

SUMMARY:

Objective: The study of clinical and immunobiological factors in patients with schizophrenia with different efficacy of olanzapine treatment.

Patients and Methods. The study includes 29 inpatients with the verified diagnosis of schizophrenia (according to ICD-10) treated at the clinics of Mental Health Research Institute for exacerbation with response to therapy with olanzapine in the period of previous hospitalization. The assessment of degree of severity of symptoms and changes in the dynamics of the therapy with olanzapine is carried out by week 6 of the treatment with use of clinical scales PANSS, CGI. Laboratory methods include identification of parameters of cellular, humoral, phagocytic links of the immunity and concentration of cortisol in blood serum.

Results. The most expressed features of the immune status in the group of patients with high efficiency of the therapy in comparison with the group of patients with low efficiency of the treatment before administering the psychopharmacotherapy are higher values of the number of T-helpers/inducers (CD4⁺), natural cells-killers (CD16⁺) and cortisol level. The same patients have a high total score according to PANSS.

Conclusions. A complex of clinical-immunobiological parameters associated with the effect of the antipsychotic therapy is revealed that can be considered during differentiated administering the antipsychotic for heightening the efficiency of the conducted therapy.

KEY WORDS: schizophrenia, immune system, therapy efficiency factors, olanzapine

CONTACT: oalobacheva@mail.ru