

ДИНАМИКА СООТНОШЕНИЙ ПРОЛАКТИНА И ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ ОСИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

© 2024 г. Л. Н. Горобец¹*, А. В. Литвинов¹, В. С. Буланов¹

¹Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «НМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

*E-mail: gorobetsln@mail.ru

Поступила в редакцию 03.06.2023 г.

После доработки 30.06.2023 г.

Принята к публикации 02.07.2023 г.

У 70 обследованных пациентов – 34 с первым психотическим эпизодом (ППЭ) и 36 с хронической шизофренией (ХШ) – проведено динамическое исследование показателей пролактина (ПРЛ), тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксина (T_4) свободного в процессе терапии оланзапином. Было показано, что у 52.9% пациентов с ППЭ отмечалась фоновая гиперпролактинемия (ГП) со средними значениями 971.1 ± 420 мМЕ/л, а в группе с ХШ – у 50% пациентов (средние значения пролактина – 1131 ± 845.4 мМЕ/л). У 11.8% пациентов с ППЭ и у 16.6% пациентов с ХШ уровень T_4 св. был ниже нормативных значений (средние значения: 7.5 ± 0.3 пмоль/л и 8.0 ± 0.8 пмоль/л соответственно). Показатели ТТГ у пациентов с ППЭ находились в пределах референсных значений. Повышенные фоновые уровни ТТГ у пациентов с ХШ отмечались в 11.1% случаев (4.8 ± 0.7 мкМЕ/мл). К 6–8 неделе отмечено повышение средних показателей ПРЛ у всех пациентов. Колебания уровней тиреоидных гормонов к концу терапии были незначительными. Выделены четыре варианта динамических изменений ПРЛ и гормонов ГГТ-оси у пациентов в процессе терапии оланзапином. Обсуждаются вопросы взаимосвязи ПРЛ и гормонов тиреоидной оси. Полученные данные диктуют необходимость исследования особенностей соотношения уровней указанных гормонов до начала антипсихотической терапии (АТ) в целях раннего выявления гипотиреоза и ГП, а также профилактики развития указанных гормональных дисфункций в процессе АТ и подтверждают необходимость оценки уровней ПРЛ и гормонов ГГТ-оси у пациентов с ППЭ и ХШ до начала назначения им АТ.

Ключевые слова: первый психотический эпизод (ППЭ), шизофрения, пролактин (ПРЛ), тиреотропный гормон, тироксин, оланзапин

DOI: 10.31857/S1027813324010048, EDN: GZFUNЕ

ВВЕДЕНИЕ

В отечественной и зарубежной литературе в последние годы не уменьшается повышенный интерес к биологическим, в частности гормональным, подходам в изучении проблемы шизофрении.

К настоящему времени установлено, что развитие клинко-психопатологической симптоматики (включающей позитивную и негативную), а также нейрокогнитивный дефицит у больных шизофренией связаны в основном с нарушениями функционирования дофаминергической и серотонинергической медиаторных систем [1, 2, 3]. Исходя из этого, применяемая антипсихотическая терапия (АТ) направлена на восстановление баланса указанных систем. Также известно, что регуляция в эндокринной системе, а именно, регуляция секреции тропных гормонов, в частности,

пролактина (ПРЛ) и тиреотропного гормона (ТТГ) находится под моноаминергическим контролем, и наоборот [4, 5]. В этом контексте особое внимание уделяется исследованиям пациентов с первым психотическим эпизодом (ППЭ), ранее не получавших АТ, а также выявлению взаимоотношений между различными гормональными параметрами в процессе АТ указанного контингента больных [6–9]. К настоящему времени опубликованы данные гормональных исследований у больных с ППЭ в сравнении с хронической формой шизофрении (ХШ), касающиеся в основном таких гормональных показателей, как ПРЛ, гормоны гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) осей [10–18].

Вместе с тем следует признать, что остается открытым достаточно широкий круг вопросов,

связанных с установлением взаимоотношений между ПРЛ и гормонами ГГТ-оси (ТТГ и тироксин — T_4 свободный) и особенностями их дисбаланса в указанных группах больных в процессе проведения АТ [19–23].

Интерес к проблеме этих взаимоотношений связан не в последнюю очередь с наличием физиологически обусловленной общностью регуляции секреции ПРЛ и ТТГ. Показано, что в большинстве случаев нейромедиаторы (дофамин и серотонин) регулируют секрецию ПРЛ и ТТГ на гипоталамическом уровне и на уровне tuberоинфундибулярной дофаминергической системы в ЦНС. Среди гипоталамических нейrogормонов, стимулирующих секрецию ПРЛ, выделяют тиреотропин-релизинг гормон (ТРГ), окситоцин и вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП). Кроме того, мощным стимулятором секреции ПРЛ является и ТТГ [24]. Даже низкая доза ТРГ, способная стимулировать секрецию ТТГ, одновременно стимулирует и секрецию ПРЛ. Однако в большинстве физиологических ситуаций секреция ТТГ и ПРЛ контролируется независимо друг от друга — например, лактация не приводит к увеличению секреции ТТГ, а первичный гипотиреоз достаточно редко сопровождается избыточной продукцией ПРЛ. Ингибирующее влияние на секрецию ПРЛ, помимо основного ингибитора — дофамина, оказывают, в частности, и гормоны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) оси [25].

Изучению секреции ПРЛ у больных с ППЭ посвящено незначительное число работ и до настоящего времени нет единого мнения, а также убедительных доказательств того, что исходные уровни ПРЛ аномальны у больных с ППЭ.

Так, например, по данным Aston J. et al. (2010), у 46% больных с ППЭ, ранее не получавших АТ, выявляется наличие гиперпролактинемии (ГП). Авторы предполагают, что ГП при шизофрении не обязательно связана с АТ. К настоящему времени установлено, что особенности секреции ПРЛ у больных с ППЭ обусловлены наличием дисбаланса между дофамином и серотонином в tuberоинфундибулярной области ЦНС [8].

Следует отметить малочисленность исследований в отношении состояния ГГТ-оси и ПРЛ у больных с ППЭ, вместе с тем, интерес к проблеме ГП и дисбаланса гормонов ГГТ-оси у больных шизофренией находится на довольно значительном уровне, но вместе с тем остается большое количество спорных и неоднозначных мнений [26–30].

В этой связи представляется актуальным проведение динамического исследования показателей ПРЛ, ТТГ и T_4 св. и их взаимосвязи у больных с ППЭ в сравнении с больными с ХШ в целях изучения особенностей формирования ГП и дисбаланса тиреоидных гормонов при проведении АТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 70 пациентов в возрасте от 18 до 53 лет (средний возраст 30.5 ± 9.2 лет), находившихся на стационарном лечении в клиниках МНИИП — филиала ФГБУ “НМИЦПН имени В. П. Сербского” Минздрава России и отделений ГКП № 4 им. П. Б. Ганнушкина в 2018–2022 гг.

Общие критерии включения в исследование: возраст от 18 до 53 лет; наличие заболеваний шизофренического спектра в соответствии с критериями МКБ-10 (International Classifications of Diseases, Revision, Clinical Modification, ICD-10-CM); баллы по шкале PANSS > 60 [31]; терапия оланзапином; для пациентов с ХШ — wash-out-период в течение 7–10 дней перед назначением оланзапина в тех случаях, когда больные до начала исследования получали антипсихотическую терапию. Критерии исключения: органические заболевания ЦНС; эндокринные заболевания; тяжелые формы соматических и гинекологических заболеваний; беременность и лактация. Исследование одобрено ЛЭК МНИИП — филиала ФГБУ “НМИЦПН имени В. П. Сербского” Минздрава России по теме “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 34 пациента с ППЭ (12 мужчин и 22 женщины), из них с диагнозом параноидная шизофрения F20.0 — 30 пациентов и шизоаффективное расстройство F 25.0 — 4 пациента. Средний возраст — 27.36 ± 1.24 лет; средняя длительность заболевания — 0.23 ± 0.08 лет. В качестве группы сравнения были обследованы 36 пациентов с ХШ (11 мужчин и 25 женщин), из них с диагнозом параноидная шизофрения F20.0 — 31 пациент и шизоаффективное расстройство F 25.0 — 5 пациентов. Средний возраст — 30.09 ± 1.25 лет, средняя длительность заболевания — 12.77 ± 0.6 лет.

Больные получали терапию оланзапином в дозе от 5 до 20 мг в сутки, инъекционно или в таблетированной форме (средняя суточная доза составляла 14.6 ± 6.6 мг). Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и диагностическим категориям. Длительность заболевания пациентов с ХШ значимо ($p = 0.00043$) превышала таковую у пациентов с ППЭ. 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.

Дизайн исследования — открытое, сравнительное, проспективное, нерандомизированное. Исследование пациентов проводилось до назначения ПФТ (пациенты с ППЭ) или сразу после

периода отмены до назначения оланзапина (пациенты с ХШ) и на 6–8 неделе терапии. Сравнительный анализ изучаемых параметров проводился как между группами, так и внутри групп с учетом динамических соотношений уровней ПРЛ, ТТГ и T_4 св. В данной работе изучение динамики уровней указанных гормонов проводилось без учета гендерных различий по уровням ПРЛ. Это допущение было возможным в связи с незначительной разницей показателей ПРЛ у мужчин и женщин. Описание клинико-психопатологических и эндокринных параметров исследованных пациентов приведены в нашей публикации [32].

Определение содержания гормонов ПРЛ, ТТГ и T_4 св. проводилось натошак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования MultiscanAgent (LabSystems, Финляндия) с использованием реактивов фирмы “АлкорБио”. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы “Statistica” (версия 10.0) 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 значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Референсные значения гормонов составляли: ПРЛ — 50–700 мМЕ/л, ТТГ — 0,23–3,4 мкМЕ/мл, T_4 св. — 10–23,5 пмоль/л.

Средние фоновые значения уровней изучаемых гормонов у пациентов с ППЭ находились в нормативном диапазоне (ПРЛ — 615.6 ± 485.7 мМЕ/л; ТТГ — 2.7 ± 1.4 мкМЕ/мл; T_4 св. — 12.8 ± 8.1 нмоль/л), а у больных с ХШ только средние показатели ПРЛ незначительно превышали верхнюю границу нормы (ПРЛ — 853.1 ± 547.4 мМЕ/л; ТТГ — 2.3 ± 1.7 мкМЕ/мл; T_4 св. — 12.4 ± 8.5 нмоль/л).

Вместе с тем у 52.9% пациентов ППЭ отмечалась фоновая ГП (971.1 ± 420 мМЕ/л), а в группе с ХШ — у 50% пациентов (1131 ± 845.4 мМЕ/л).

У 11.8% пациентов основной группы и у 16.6% пациентов группы сравнения уровень T_4 св. был ниже нормативных значений (средние значения: 7.5 ± 0.3 и 8.0 ± 0.8 пмоль/л соответственно).

Показатели ТТГ у пациентов с ППЭ находились в пределах референсных значений. Повышенные фоновые уровни ТТГ у пациентов с ХШ отмечались в 11.1% случаев (4.8 ± 0.7 мкМЕ/мл).

К 6–8 неделе отмечено повышение средних показателей ПРЛ у пациентов как в основной группе, так и в группе сравнения. При этом у 58.8% пациентов с ППЭ средние значения гормона составили 1259.8 ± 460.3 мМЕ/л, а у 55.5% пациентов с хронической шизофренией — 1254.4 ± 340.4 мМЕ/л.

Динамика изменений средних значений уровня T_4 св. была сходной в обеих группах — незначительное снижение к 6–8 неделе. В основной группе у 29.4% пациентов и в группе сравнения — у 27.7% пациентов уровень гормона был ниже нормативных значений (8.7 ± 1.0 и 8.78 ± 1.2 пмоль/л соответственно).

Средние уровни ТТГ незначительно снижались и к 6–8 неделе у всех пациентов соответствовали нормативным значениям.

Значимых различий в средних показателях уровней изучаемых гормонов между основной группой и группой сравнения не выявлено, их можно было оценить на уровне тенденций. При проведении корреляционного анализа у больных с ППЭ была выявлена положительная корреляция между уровнями ТТГ и ПРЛ на 6–8 неделе терапии ($r = 0.6$; $p = 0.0096$). Аналогичная корреляция была выявлена у пациентов с ХШ ($r = 0.6$; $p = 0.008$).

Более детальный анализ динамики ПРЛ и гормонов ГГТ-оси позволил сформировать четыре подгруппы пациентов в каждой из исследованных групп, имеющих характерные особенности изменений изучаемых показателей в процессе АТ. Описание клинических проявлений ГП и дистиреоза приведены в статье (ссылка).

Подгруппа 1: пациенты с повышением уровня ПРЛ, повышением уровней ТТГ и снижением T_4 св. (ППГТ).

Подгруппа 2: пациенты с повышением уровня ПРЛ и разнонаправленными изменениями уровней ТТГ и T_4 св. (ППД).

Подгруппа 3: пациенты со снижением уровня ПРЛ и разнонаправленными изменениями уровней ТТГ и T_4 св. (СПД).

Подгруппа 4: пациенты с нормативными уровнями ПРЛ и ТТГ, отсутствием их изменений, но со снижением T_4 св. — синдром снижения T_4 св. (ССТ 4).

У пациентов с ППЭ по сравнению с пациентами с ХШ значимо ($p = 0.0042$) чаще встречается сочетание ГП и разнонаправленных изменений ТТГ и T_4 св. (2 подгруппа) — 53 и 28% соответственно. Доля пациентов из подгрупп ППГТ и ССТ $_4$ св., в совокупности выше в группе с ХШ по сравнению с пациентами с ППЭ: 39 и 24% соответственно. Частота представленности больных 3-й подгруппы (СПД) в обеих группах значимо не различалась (1-я группа — 23%; 2-я группа — 33%), но вместе с тем процент пациентов с указанной динамикой

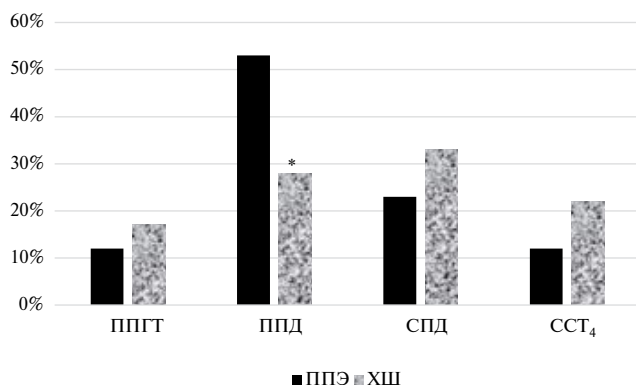


Рис. 1. Частота встречаемости выделенных подгрупп пациентов.

гормонов был выше у больных ХШ. Можно предположить, что такая разница вариантов динамики изучаемых гормонов обусловлена более активными стресс-реакциями у пациентов с ППЭ, тогда как, хронификация заболевания приводит к “сглаживанию” реактивности организма и более равномерному распределению различных вариантов динамических изменений уровней ПРЛ, ТТГ и T_4 св. (рис. 1).

Особенности динамики уровней исследованных гормонов в выделенных подгруппах представлены в табл. 1, 2.

Как видно из данных табл. 1, в 1-й подгруппе пациентов с ППЭ средний фоновый уровень ПРЛ находился в пределах референсных значений. В процессе терапии оланзапином происходило его повышение более чем в два раза, что согласуется с рядом исследований [6, 7, 15, 21]. Кроме того, отмечалось повышение уровней ТТГ и снижение уровней T_4 св. в пределах нормативных значений. Данные различия не достигли статистической значимости из-за малочисленности выборки.

Во 2-й подгруппе (ППД) также отмечалось повышение уровня ПРЛ. Двукратное увеличение среднего уровня ПРЛ к 6–8 неделе достигало уровня статистической значимости ($p = 0,007$). На фоне повышения средних значений уровня ПРЛ происходило незначительное снижение уровня ТТГ и практически отсутствовали изменения средних значений T_4 св. Средние уровни гормонов находились в пределах референсных значений.

В отличие от первых двух подгрупп в 3-й группе отмечена противоположная динамика средних уровней ПРЛ: фоновые показатели были повышены у всех пациентов, а к концу исследования они снижались до референсных значений. При этом отмечались незначительные разнонаправленные колебания ТТГ и T_4 св.

Как видно из данных табл. 1, у пациентов четвертой подгруппы (ССТ₄) уровни ПРЛ и ТТГ при терапии оланзапином практически не изменялись. Вместе с тем у всех пациентов прослеживалась тенденция к снижению показателей T_4 св., и в 50% случаев T_4 св. к 6–8 неделе находился ниже нормативных значений.

У пациентов с ХШ в подгруппе ППГТ наблюдалась сходная с пациентами с ППЭ динамика изменений уровней ПРЛ, ТТГ и T_4 св. Межгрупповых различий средних значений гормонов выявлено не было. Вместе с тем изменения уровней ТТГ и T_4 св. были менее выражены по сравнению с пациентами с ППЭ.

Во 2-й подгруппе наблюдалось значимое ($p = 0.0043$) трехкратное повышение уровня ПРЛ к 6–8 неделе терапии. Уровни ТТГ незначительно снижались, а T_4 св. — повышались в пределах нормативных значений.

В подгруппе СПД фоновые показания ПРЛ были повышены, а к 6–8 недели терапии оланзапином отмечалось снижение уровня гормона у всех пациентов, при этом разница между фоновыми и конечными значениями достигала уровня значимости ($p = 0.041$). Также были выявлены значимые ($p = 0.047$) межгрупповые различия по фоновым средним уровням ПРЛ пациентов с ППЭ и ХШ — более высокие фоновые значения были выявлены у пациентов с ХШ. Уровни ТТГ имели незначительную тенденцию к снижению, а уровень T_4 св. имел небольшие колебания в пределах референсных значений.

Фоновый уровень ПРЛ в подгруппе ССТ₄ соответствовал нормативным значениям у всех пациентов этой группы, но в 2 раза превышал таковой у пациентов с ППЭ. Динамика уровней тиреоидных гормонов выражалась в незначительных колебаниях уровней ТТГ в диапазоне референсных значений и снижением уровней T_4 св. у всех пациентов. При этом у 75% больных к 6–8 неделе уровень T_4 св. был ниже нормативных показателей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные о наличии фоновой ГП у части больных с ППЭ согласуются с рядом исследований [21, 32, 33].

ГП в определенной мере может быть обусловлена общим стрессовым состоянием, ассоциируемым как с самим психическим заболеванием, так и с патологическими стресс-реакциями, вызываемыми ГП [8, 33, 34].

Хорошо известно, что дофаминергическая нейротрансмиссия (ДН) при психозах усиливается. Также известно, что дофамин является наиболее важным ингибирующим выработку ПРЛ фактором. Реципрокное взаимодействие между ПРЛ

Таблица 1. Особенности динамики уровней ПРЛ, ТТГ, Т₄ св. у пациентов с ППЭ в выделенных подгруппах*

Гормоны	Время исследования	Группа			
		1-я	2-я	3-я	4-я
ПРЛ	Фон	449.5 ± 217	556.9 ± 312	1039 ± 445	199 ± 87
	6–8 нед.	1032.5 ± 325.1	1213 ± 243.2*	539.4 ± 216.3	164 ± 56
ТТГ	Фон	1.0 ± 0.2	3.7 ± 1.3	1.9 ± 1.2	1.8 ± 0.3
	6–8 нед.	2.15 ± 0.3	2.1 ± 0.8	2.0 ± 1.4	1.8 ± 0.5
Т ₄ св.	Фон	18.7 ± 5.1	12.9 ± 4.4	10.8 ± 0.3	10.2 ± 2.4
	6–8 нед.	12.1 ± 0.2	13.4 ± 3.6	9.7 ± 3.5	8.9 ± 1.1

* $p = 0.007$.**Таблица 2.** Особенности динамики уровней ПРЛ, ТТГ, Т₄ св. у пациентов с ХШ*

Гормоны	Время исследования	Группа			
		1-я	2-я	3-я	4-я
ПРЛ	Фон	620.6 ± 120	408 ± 301.5	1539.8 ± 375	553.5 ± 226.7
	6–8 нед.	1166.3 ± 230.4	1308.2 ± 625.7	702 ± 174*	454.5 ± 288
ТТГ	Фон	1.4 ± 0.4	2.12 ± 1.1	2.86 ± 1.8	2.4 ± 0.1
	6–8 нед.	2.0 ± 0.5	1.84 ± 0.9	2.1 ± 1.1	2.3 ± 0.1
Т ₄ св.	Фон	18.3 ± 8.1	11.54 ± 4.5	10.35 ± 1.9	12 ± 2.5
	6–8 нед.	14.0 ± 3.7	13 ± 2.7	10.3 ± 1.7	9.6 ± 1.3

* $p = 0.041$.

и выработкой дофамина гипоталамусом было подтверждено в ряде исследований [35, 36]. Это подтверждает тот факт, что стресс индуцирует ГП и что повышение ДН при психозе представляет собой хотя бы частично регуляторный механизм, способствующий снижению уровня ПРЛ [8].

Выявляемая у больных с ХШ фоновая ГП (не смотря на wash-out-период) со всей очевидностью обусловлена предшествующей психофармакотерапией, что также соответствует данным литературы [4, 37–41].

Полученные данные о динамике средних показателей ТТГ и тироксина у больных с ППЭ и ХШ оказались малоинформативными. В то же время выявленные положительные корреляционные взаимосвязи между изменениями уровней ПРЛ и ТТГ в процессе терапии оланзапином, который относится к поливалентным атипичным антипсихотикам трициклической дибензодиазепиновой структуры с более сильным влиянием на 5-НТ₂а-рецепторы, по сравнению с D₂- и D₃-рецепторами в определенной мере позволяют предположить наличие общности регуляции этих гормонов на гипоталамо-гипофизарном уровне в процессе

восстановления баланса моноаминергических систем [24].

Выделение подгрупп пациентов с различной динамикой изучаемых гормонов позволило более глубоко проанализировать особенности гормонального дисбаланса.

Следует подчеркнуть, что секреция ТТГ регулируется не только по принципу обратной связи, но и зависит от множества других факторов, включая генетические особенности, аллостатическую нагрузку, психосоциальный стресс и прием лекарств, которые могут изменить баланс ГГТ-оси [42, 43].

И если в отношении изменений уровня ПРЛ у пациентов с шизофренией как до, так и в процессе АП имеется определенный консенсус мнений, исходя из дофаминовой концепции шизофрении, то особенности функционирования ГГТ-оси у указанного контингента пациентов не до конца ясны. Высказывается мнение, что разнонаправленные колебания гормонов ГГТ-оси у пациентов с шизофренией предположительно могут быть связаны с вовлеченностью в патогенез шизофрении и других нейрхимических систем, в частности ГАМКергической [44, 45].

Так, по мнению Wiens и др., клинические данные свидетельствуют о том, что ряд психических заболеваний с участием ГАМКергической системы связаны с дисфункцией щитовидной железы (например, гипертиреозом или гипотиреозом). Имеются экспериментальные данные исследований *in vivo* и *in vitro* на крысах и мышах, указывающие на то, что ТГ влияют на несколько компонентов системы ГАМК. К ним относятся влияние на активность ферментов, ответственных за синтез и деградацию ГАМК, уровни глутамата и ГАМК, высвобождение и обратный захват ГАМК, а также экспрессию и функцию рецепторов ГАМК (А). С другой стороны, у крыс и людей ГАМК ингибирует высвобождение тиреотропного гормона (ТТГ) из гипофиза, возможно, за счет действия непосредственно на гипофиз или на нейроны гипоталамического тиреотропин-высвобождающего гормона. У мышей ГАМК ингибирует стимулированное ТТГ высвобождение ТГ из щитовидной железы. В совокупности эти исследования подтверждают гипотезу о взаимной регуляции систем щитовидной железы и ГАМК у позвоночных [46].

С другой стороны, возможным объяснением выявленного дисбаланса гормонов щитовидной железы у пациентов может быть влияние АТ. Отчасти понижение концентрации свободного тироксина в сыворотке крови объясняется влиянием антипсихотиков на изменение активности йодтирониндейонидазы. Данный фермент существует в трех типах: D₁, D₂, D₃. Дейонидаза 2-го типа катализирует превращение тироксина в биологически активный трийодтиронин [47]. Фермент 3-го типа отвечает за инактивацию трийодтиронина и, в меньшей степени, преотвращает активацию тироксина. Существует гипотеза, что антипсихотические препараты потенцируют активность дейонидазы 2-го типа, что ведет к повышению содержания трийодтиронина в тканях головного мозга и снижению концентрации тироксина в сыворотке крови [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, как показывают полученные нами данные динамических исследований ПРЛ и гормонов ГГТ-оси в процессе АТ, а также результаты научной литературы по указанной тематике, остается много неясных вопросов о механизмах их взаимодействия, нейробиологических свойствах, потенциальной вовлеченности в развитии проявлений шизофрении изменений их уровней в процессе АТ. Область этих исследований в последние годы быстро расширяется.

К ограничениям настоящего исследования относятся: небольшая выборка больных, изучение только двух гормонов ГГТ-оси и терапия одним

антипсихотиком. Вместе с тем полученные нами данные о наличии ГП у ряда больных с ППЭ, ранее не получавших терапию, а также выделение четырех подгрупп с различной динамикой ПРЛ и гормонов ГГТ-оси указывают на значимость дальнейших исследований в этом направлении. Они диктуют необходимость исследования особенностей соотношения динамики уровней указанных гормонов в процессе АТ в целях раннего выявления гипотиреоза и ГП, а также профилактики развития указанных гормональных дисфункций в процессе АТ и подтверждают необходимость оценки уровней ПРЛ и гормонов ГГТ-оси у пациентов с ППЭ и ХШ до начала назначения лечения. Если уровни ПРЛ и ТТГ в сыворотке уже повышены, врачи при подборе терапии должны выбирать препараты, не влияющие на уровни пролактина и тиреотропного гормона.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках Госзадания, регистрационный номер: 121041300178-6.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Информированное согласие. От каждого пациента, принимавшего участие в исследовании, получено информированное добровольное согласие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Abi-Dargham A.* // Eur. Psychiatry. 2002. 17 (Suppl. 4). P. 341–347.
2. *Crow T.J.* // Psychopharmacol. Bull. 1982. № 18. P. 22–29.
3. *Grace A.A.* // Neurosci. 1991. № 4. P. 1–24.
4. *Лавин Л.* Эндокринология. М., 1999. 1128 с.
5. *Угрюмов М.В.* Механизмы нейроэндокринной регуляции. М.: Наука, 1999. 299 с.
6. *Горобец Л.Н., Матросова М.И.* // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 5. С. 17–22.
7. *Горобец Л.Н., Матросова М.И.* // Уральский журнал психиатрии, наркологии и психотерапии. Екатеринбург. 2013. Т. 1. Вып. 3. С. 29–36.
8. *Aston J., Rechsteiner E., Bull N., Borgwandt S., Gschwandner U.* // Progress in Neuro-Psychopharm. & Biol. Psychiatry. 2010. № 14. P. 1342–1344.

9. Reichelt K.L., Gardner M.L.G. // Open Journal of Psychiatry. 2012. № 2. P. 12–20.
10. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007. 312 с.
11. Горобец Л.Н., Литвинов А.В. // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2008. № 3. С. 71–78.
12. Barbero J.D., Gutiérrez-Zotes A., Montalvo I., Creus M., Cabezas A., Sole M., Algorta M.J., Garcia-Pares G., Vilella E., Labad J. // Schizophr. Res. 2015. Aug. 166(1–3). P. 37–42.
13. Fryar-Williams S., Strobel J.E. // Open Journal of Psychiatry. 2015. № 5. P. 78–112.
14. Garner B., Pariente C.M., Wood S.J., Velakoulis D., Phillips L., Soulsby B. // Biol. Psychiatry. 2005. № 58. P. 417–423.
15. Segal M., Avital A., Berstein S. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2007. Mar. 30–31(2). P. 378–382.
16. Shankar G.S., Yuan C. // Autacoids. 2013. № 2 (article 102).
17. Telo S., Bilgic S., Karabulut N. // West Indian Med. J. 2016. Mar. 15. № 65(2). P. 312–315.
18. Themeli Y., Aliko I., Hashorva A. // European Psychiatry. 2011. № 26. Vol. 1. Article 1515. P. S90.
19. Горобец Л.Н. // Российский психиатрический журнал. 2006. № 6. С. 68–75.
20. Evers S.S., van Vliet A., van Vugt B., Scheurink A.J., van Dijk G.A. // Psychoneuroendocrinology. 2016. Apr. № 66. P. 101–110.
21. Haddad P.M., Wieck A. // Drugs. 2004. № 64. P. 2291–314.
22. Jakovljevic M., Pivac N., Mihaljevic-Peles A. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2007. Mar. 30. 31(2). P. 399–402.
23. Seddigh R., Azarnik S., Keshavarz-Akhlaghi A. // Case Rep. Psychiatry. 2015. ID678040. P. 1–4.
24. Камкин А.Г., Каменский А.А. Фундаментальная и клиническая физиология: учебник для студ. высш. учебн. заведений. М.: Академия, 2004. 1072 с.
25. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. // Международный эндокринологический журнал. 2010. № 3(27).
26. Горобец Л.Н. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. № 3(50). С. 88–93.
27. Baumgartner A., Pietzcker A., Gaebel W. // Schizophrenia Research. 2000. № 44(3). P. 233–243.
28. Ichioka S., Terao T., Hoaki N., Matsushita T., Hoaki T. // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2012. № 39(1). P. 170–174.
29. Krysiak R., Szkróbka W., Okopień B. // J. Clin. Pharmacol. 2017. Dec. 18. Vol. 58. Iss. 5. P. 586–592.
30. Santos N.C., Costa P., Ruano D., Macedo A., Soares M.J., Valente J., Pereira A.T., Azevedo M.H., Palha J.A. // Journal of Thyroid Research. 2012. P. 11–15.
31. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция негативных и позитивных расстройств. М.: Новый цвет, 2001.
32. Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Буланов В.С., Узбекова Д.Г. // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. № 2. С. 1–5.
33. Garcia-Rizo C., Fernandez-Egea E., Oliveira C., Justicia A., Parellada E., Bernardo M., Kirkpatrick B. // Schizophr. Res. 2012. № 134(1). P. 16–19.
34. Jose J., Nandeesha H., Kattimani S., Meiyappan K., Sarkar S., Sivasankar D. // Clin. Chim. Acta. 2015. Apr. 15. № 444. P. 78–80.
35. Haddad P.M., Wieck A. // 2004. № 64. P. 2291–314.
36. Riecher-Rössler A., Rybakowski J.K., Pflueger M.O., Beyrau R., Kahn R.S., Malik P., Fleischhacker W.W. and the EUFEST Study Group // Psychological Medicine. 2013. № 43. P. 2571–2582.
37. Segal M., Avital A., Rojas M., Hausvater N., Sandbank S., Liba D., Moguillansky L., Tal I., Weizman A. // Psychiatry Res. 2004. Jul. 15. 127 (3). P. 227–235.
38. Bauer M., Whybrow P.C. // J. Endocrinol. Invest. 2021. Nov. № 44(11). P. 2341–2347.
39. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H., Davidson M., Vergouwe Y., Keet I.P., Gheorghe M.D., Rybakowski J.K., Galderisi S., Libiger J., Hummer M., Dollfus S., López-Ibor J.J., Hranov L.G., Gaebel W., Peuskens J., Lindefors N., Riecher-Rössler A., Grobbee D.E.; EUFEST study group // Lancet. 2008. № 371. P. 1085–1097.
40. MacMaster F.P., El-Sheikh R., Upadhyaya A.R. // Schizophr. Res. 2007. May. № 92(1–3). P. 207–210.
41. Mondelli V., Dazzan P., Gabilondo A., Tournikioti K., Walshe M., Marshall N. // Psychoneuroendocrinology. 2008. № 33. P. 1004–1012.
42. Grattan D.R., Kokay I.C. // J. Neuroendocrinol. 2008. № 20. P. 752–763.
43. Crocker A.D., Overstreet D.H. // Psychopharmacology. 1984. № 82(1–2). P. 102–106.
44. Nakazawa K., Zsiros V., Jiang Z., Nakao K., Kolata S., Zhang S., Belforte J.E. // Neuropharmacology. 2012. № 62(3). P. 1574–1583.
45. Schmidt M.J., Mirnics K. // Neuropsychopharmacology. 2015. № 40(1). P. 190–206.
46. Wiens S.C., Trudeau V.L. // Comparative Biochemistry and Physiology. 2006. № 144(3). P. 332–344.
47. Maino F., Cantara S., Forleo R. // Expert Review of Endocrinology & Metabolism. 2018. Vol. 13. No. 5. P. 273–77.
48. Marsan E.S., Bayse C.A. // Molecules. 2020. Vol. 25. No. 6. P. 1328.

Dynamics of Ratios of Prolactin and Hormones of the Hypothalamic-Pituitary Thyroid Axis in Patients with Schizophrenia

L. N. Gorobets¹, A. V. Litvinov¹, and V. S. Bulanov¹

¹*Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the Federal State Budgetary Institution “Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia*

In 70 examined patients – 34 with the first psychotic episode (FPE) and 36 with chronic schizophrenia (CS), a dynamic study of the parameters of prolactin (PRL), thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroxine (T4) free during olanzapine therapy was carried out. 52.9% of patients with FPE had background hyperprolactinemia (HP) with mean values of 971.1 ± 420 mIU/l, and in the group with CS, in 50% of patients (mean prolactin values were 1131 ± 845.4 mIU/l). In 11.8% of patients with FPE and in 16.6% of patients with CS, the level of T4 free was below the standard values (mean values: 7.5 ± 0.3 pmol/l and 8.0 ± 0.8 pmol/l, respectively). TSH parameters in patients with FPE were within the reference values. Elevated background levels of TSH in patients with CS were observed in 11.1% of cases (4.8 ± 0.7 mIU/ml). By 6–8 weeks, an increase in mean PRL values was observed in all patients. Fluctuations in thyroid hormone levels by the end of therapy were insignificant. Four variants of dynamic changes in PRL and hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis hormones in patients during olanzapine therapy were identified. The relationship between PRL and thyroid hormones is discussed. The data obtained dictate the need to study the characteristics of the ratio of the levels of these hormones before the start of antipsychotic therapy (AT) in order to detect hypothyroidism and HP early, as well as to prevent the development of these hormonal dysfunctions in the process of AT and confirm the need to assess the levels of PRL and HPT-axis hormones in patients with FPE and CS before the start of the appointment of AT.

Keywords: first psychotic episode, schizophrenia, prolactin, thyroid stimulating hormone, thyroxine, olanzapine