

*На правах рукописи*

СОСИН

Дмитрий Николаевич

**ПРЕДИКТОРЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ  
ШИЗОФРЕНИИ (КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ И  
ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ)**

14.01.06—Психиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Иванов Михаил Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор

**Научный консультант:**

**Сычев Дмитрий Алексеевич** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Каледа Василий Глебович** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по развитию и инновационной деятельности, заведующий отделом юношеской психиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»

**Петрова Наталия Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»  
Научно-исследовательский институт психического здоровья

Защита состоится "24" октября 2019 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.093.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России по адресу: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3 и на сайте [www.bekhterev.ru](http://www.bekhterev.ru)

Автореферат разослан " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2019 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

**Яковлева Юлия Александровна**

**Актуальность темы.** Несмотря на разнообразие различных терапевтических вмешательств, в настоящее время одна треть пациентов, страдающих шизофренией имеют терапевтическую резистентность, то есть недостаточный ответ, либо полное отсутствие ответа на антипсихотики (АП) (Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., 2018; Lally J., MacCabe J.H., 2015;).

Принято считать, что пациенты с терапевтической резистентностью при шизофрении (ТРШ) имеют более выраженные когнитивные расстройства (Barnes T.R.E., Buckley P., Schulz S.C., 2003). Данное утверждение является достаточно логичным, вместе с тем, согласно результатам анализа, проведенного N. Woodward и H. Meltzer (2010) – исследований, демонстрирующих более низкие когнитивные функции у пациентов с ТРШ проведено недостаточно (Woodward N., Meltzer H., 2010).

Согласно N. Woodward и H. Meltzer (2010) определение особенностей когнитивного дефицита у пациентов с ТРШ может помочь понять механизм их развития и прогнозировать развитие данного состояния на ранних стадиях психического расстройства. В свою очередь, изучение механизма возникновения когнитивных расстройств может пролить свет на вопрос, будут ли эффективны сходные терапевтические вмешательства для их терапии у пациентов с ТРШ и «респондеров» (от англ. responder – пациент, отвечающий на терапию) (Woodward N., Meltzer H., 2010).

Немаловажным является установленный к настоящему времени факт, что пациенты с психопатологически-отягощенной наследственностью имеют больший риск развития ТРШ (Crespo-Facorro B. et al., 2013; Hassan A.N., De Luca V., 2015). Вышесказанное обосновывает актуальность поиска генетических маркеров ТРШ. Данной задаче, а именно поиску генетических маркеров проявлений терапевтической резистентности при психических расстройствах, уделяется особое внимание современными авторами (Zhang J.P. et al., 2013; Kaur H. et al., 2014; Pinheiro D.S. et al., 2017).

Учитывая выраженную фенотипическую и генотипическую гетерогенность шизофрении (Kim N.G., Kim H., 2017), широко обсуждается вопрос о выделении эндофенотипов шизофрении, в том числе эндофенотипов ТРШ (Киренская А. В. и соавт., 2013). В качестве кандидата на роль такого фенотипа активно исследуются когнитивные функции (Sabb F.W. et al., 2013; Stone W.S. et al., 2015; Zheutlin A.B. et al., 2016).

Также следует принять во внимание, что генетически детерминированные фармакокинетические факторы могут влиять на метаболизм АП, тем самым приводя к изменению концентрации ЛС в крови.

Поскольку носительство отдельных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *CYP2D6* влияет на метаболизм психотропных ЛС – это определяет то, что многие исследователи ищут о связи данного гена с эффективностью и безопасностью АП (Prows C.A.

et al., 2009; Butwicka A. et al., 2014; Gassó P. et al., 2014; Youngster I. et al., 2014). Однако, исследования ассоциации носительства ОНП *CYP2D6\*10* и *CYP2D6\*4* с риском развития ТРШ немногочисленны. Кроме того, следует отметить, что комплексные фармакогенетические исследования ОНП генов, участвующих в метаболизме психотропных ЛС у пациентов с наличием и отсутствием проявлений ТРШ имеют единичный характер (Kohlrausch F.B. et al., 2008; Thümmler S. et al., 2018). Это и обуславливает актуальность проведения данного исследования.

**Степень разработанности проблемы.** В настоящее время получены данные об участии ОНП генов различных систем в формировании ТРШ. К ним относятся: *HLA-A1* (Lahdelma L. et al., 1998), *FAS* (Jia P. et al., 2011), *RELN* (Goldberger C. et al., 2005), *GSTM1*, *GSTT1* (Pinheiro D.S. et al., 2017), *DISC1* (Shokouhifar A. et al., 2018; Mouaffak F. et al., 2011), *BDNF* (Krebs M.O. et al., 2000; Zhang J.P. et al., 2013; Kaur H. et al., 2014), *DRD2* (Kondo T. et al., 2003), *DRD3* (Kohlrausch F.B. et al., 2008), *DAT* (Bilic P. et al., 2014), *HTR2A* (Anttila S. et al., 2007; Arranz M.J., de Leon J., 2007), *SERT* (Bilic P. et al., 2014), *TPH1* (Anttila S. et al., 2007). Однако, результаты ранее проведенных работ противоречивы (Bilic P. et al., 2014; Terzić T. et al., 2015; Anttila S. et al., 2005; Hotta Y. et al., 2011).

Сравнительные исследования профиля когнитивных расстройств у пациентов с ТРШ и «респондеров» немногочисленны и локальны (Woodward N., Meltzer H., 2010; de Bartolomeis A. et al., 2013; Frydecka D. et al., 2016). Кроме того, в настоящее время нет ясности в вопросе влияния психофармакотерапии на когнитивные функции пациентов с шизофренией. Ранее проведенные исследования также неоднозначны и данный вопрос нуждается в более глубоком изучении (Veselinovic T. et al., 2013; Medalia A., Gold J., Merriam A., 1998; Rehse M. et al., 2016).

Ряд работ подтверждает влияние на когнитивные функции различных ОНП генов-кандидатов: *COMT* (Barnett J.H. et al., 2007; Twamley E.W. et al., 2014; Greenwood T.A. et al., 2011), *BDNF* (Rybakowski J.K. et al., 2006; Ho B.C. et al., 2007; Chung S. et al., 2010; Egan M.F., Weinberger D.R., Lu B., 2003; Ho B.C. et al., 2006; Zhang X.Y. et al., 2012), *HTR2A* (Алфимова М. В., Голимбет В. Е., Митюшина Н. Г., 2003; Chen R.Y. et al., 2001; Alfimova M.V. et al., 2008; Uçok A. et al., 2007; Polesskaya O.O., Sokolov B.P., 2002), *CSMD1* (Бочарова А.В. и соавт., 2017). Отечественными учеными были выявлены некоторые генетические и эпигенетические факторы, оказывающие влияние на когнитивные функции (Алфимова М.В. и соавт., 2019; Голимбет В.Е. и соавт., 2018; Каледа В.Г. Эбштейн Р.П., Рогаев Е.И., 2005). Кроме того, ряд авторов указывает, что на когнитивные функции при шизофрении помимо генов могут влиять и другие биологические факторы (Дорофейкова М.В., Петрова Н.Н., Дорофейков В.В., 2016). Однако, данные исследования проведены на пациентах с шизофренией без учета наличия или отсутствия проявлений ТРШ, а также – без учета психофармакотерапии.

Роль ОНП генов системы цитохромов P450 при формировании ТРШ изучена недостаточно. В результате проведенного поиска литературы обнаружено, что только в единичных исследованиях, проведенных зарубежом, был показан вклад генов *CYP3A5* и *CYP2D6* в формирование ТРШ (Kohlrausch F.V. et al., 2008; Thümmler S. et al., 2018). В современных работах отечественных авторов фармакогенетические исследования основаны на поиске предикторов эффективности (Гареева А.Э. и соавт., 2015) и безопасности АП (Бохан Н.А., Иванова С.А., Лунен А.Д.М., 2015; Иванова С.А., 2018; Иванова С.А. и соавт., 2018; Османова Д.З. и соавт., 2018).

**Цель работы.** Определение предиктивной роли клинико-терапевтических и фармакогенетических маркеров терапевтической резистентности на основе сравнительного изучения пациентов с шизофренией.

#### **Задачи исследования**

1. Провести сравнительный анализ особенностей клинического течения шизофрении у пациентов с наличием и отсутствием проявлений ТРШ.
2. Провести сравнительный анализ когнитивных расстройств у пациентов с наличием и отсутствием проявлений ТРШ.
3. Оценить влияние рациональности психофармакотерапии на формирование ТРШ.
4. Установить ассоциации носительства ОНП генов, кодирующих мишени психотропной терапии T102C *HTR2A*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, rs6265 *BDNF* и ОНП гена *CYP2D6*, участвующего в метаболизме психотропных препаратов, с когнитивными расстройствами у пациентов с наличием и отсутствием проявлений ТРШ.
5. Оценить прогностическую значимость клинических и фармакогенетических биомаркеров как факторов риска развития ТРШ.
6. Установить ассоциацию носительства ОНП генов, кодирующих мишени антипсихотической терапии T102C *HTR2A*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, rs6265 *BDNF* и ОНП гена *CYP2D6*, участвующего в метаболизме психотропных препаратов, с ТРШ.

**Научная новизна результатов исследования.** Впервые на популяции пациентов Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации проведено комплексное сравнительное исследование пациентов с наличием и отсутствием проявлений ТРШ. Проведена оценка влияния клинических факторов на формирование ТРШ, с выделением профиля когнитивных расстройств, свойственных для данной группы пациентов. Кроме того, проведена комплексная оценка влияния эндогенных (генетических) и экзогенных (тяжести психопатологической симптоматики и влияние психофармакотерапии) факторов на когнитивные функции у пациентов с шизофренией. Также впервые на популяции пациентов

Северо-Западного Федерального округа проведено фармакогенетическое исследование ассоциации носительства ОНП *CYP2D6\*10* и *CYP2D6\*4* на формирование ТРШ.

В результате проведенного исследования оценена прогностическая значимость комплекса изученных клинико-терапевтических и фармакогенетических факторов, влияющих на формирование ТРШ. На основе этого разработан способ прогнозирования развития ТРШ на ранних стадиях шизофренического процесса.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Полученные результаты показывают, что пациенты с ТРШ имеют более выраженные когнитивные нарушения, по сравнению с «респондерами». Установленный факт свидетельствует о необходимости терапевтических вмешательств именно на этот вид нарушений у пациентов с ТРШ.

В результате проведенного исследования была выявлена ассоциация носительства ОНП *CYP2D6\*4* с исполнительными функциями. Влияние этого ОНП на когнитивные функции может быть как прямым, так и опосредованным за счет изменения метаболизма психофармакопрепаратов. Клиническую значимость работы подтверждает установление взаимосвязи индекса рациональности терапии (MAI, Medication Appropriateness Index) с формированием ТРШ. Этот раздел полученных данных свидетельствует о целесообразности использования определения индекса MAI с целью прогнозирования развития ТРШ.

Выявлена ассоциация носительства «диких» (наиболее часто встречающихся в природной популяции) генотипов (CC у ОНП *CYP2D6\*10* и GG у *CYP2D6\*4*) с более рациональной фармакотерапией. Данный факт говорит о том, что носители гетерозиготных генотипов (CT и GA, соответственно) имеют более высокий риск развития ТРШ. Это объясняет целесообразность использования фармакогенетического тестирования для оценки риска развития ТРШ.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У пациентов с ТРШ в рамках диагностической рубрики F20 по МКБ-10 «Шизофрения параноидная форма» превалирует галлюцинаторно-параноидный синдром. В группе «респондеров» – депрессивный синдром. У пациентов, страдающих «Шизоаффективным расстройством» (F25) течение психического расстройства реже сопровождалось развитием терапевтической резистентности.
2. Пациенты с проявлениями терапевтической резистентности при шизофрении имеют менее рациональную психофармакотерапию в анамнезе. Данный факт говорит о целесообразности определения индекса рациональности фармакотерапии – MAI (Medical Appropriateness Index) во время лечения у пациентов с шизофренией для оценки риска развития терапевтической резистентности.

3. Существует ассоциация носительства однонуклеотидного полиморфизма *CYP2D6\*4* с исполнительными функциями у пациентов с терапевтической резистентностью при шизофрении вне зависимости от тяжести психопатологической симптоматики и/или проводимой психофармакотерапии. Носители генотипа GA данного однонуклеотидного полиморфизма имели более высокие показатели исполнительных функций.
4. Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов rs6265 *BDNF*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, T102C *HTR2A* с терапевтической резистентностью при шизофрении отсутствует. Этот факт свидетельствует о нецелесообразности использования данных биомаркеров для прогнозирования терапевтической резистентности при шизофрении в популяции европеоидов Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность исследования основана на достаточном объеме исследования и соответствующем международным стандартам оборудовании, имеющем все необходимые сертификаты. В исследовании использовались современные методики сбора и обработки информации. Выбор методов исследования осуществлялся в соответствии с поставленными целью и задачами. В исследовании были использованы валидизированные шкалы (PANSS, BACS, MAI). Обработка полученных данных проведена адекватными методами биомедицинской статистики. Был проведен анализ 213 российских и зарубежных литературных источников. Результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на российских и зарубежных конференциях: 25th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference “Stress, brain and behavior” (16-19 May 2018. Saint-Petersburg, Russia); Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств (17-18 мая 2018г. Санкт-Петербург, Россия); XIII Международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (11-13 октября 2018 г. Санкт-Петербург, Россия); 2-й Российской Зимней школе молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (12 – 15 февраля 2019 г. Москва, Россия); ECNP Workshop for Early Career Scientists in Europe (7-10 March 2019. Nice, France); Инновации в диагностике и лечении психических и наркологических расстройств: междисциплинарный подход (14-15 марта 2019 г. Казань, Россия); 27th European Congress of Psychiatry (6-9 April 2019, Warsaw, Poland); 26th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference Stress, brain and behavior (16-19 May 2018. Saint-Petersburg, Russia); Региональной научно-практической конференции в северо-западном федеральном округе «Инновации в диагностике и лечении психических и наркологических расстройств: междисциплинарный подход» (30-31 мая 2019. г. Санкт-Петербург, Россия).

**Личный вклад соискателя.** Основная роль в выборе направления диссертационного исследования принадлежит автору. Лично автором выполнены: разработка плана исследования, дизайна, анализ источников литературных данных, включение пациентов в исследование и их обследование (психометрическая оценка, сбор клинико-демографических данных, заполнение индивидуальной регистрационной карты, работа с анамнестическими данными, анализ курсов психофармакотерапии), забор образцов крови, разработка и заполнение базы данных, статистическая обработка, анализ полученных результатов, написание статей и текста диссертации. Автор участвовал в подготовке образцов для молекулярно-генетического анализа и проведении генотипирования. Диссертант участвовал во всех этапах проведения исследования, обобщения и опубликования результатов.

**Внедрение результатов в практику.** Результаты настоящего исследования используются в образовательном процессе учебного центра и в лечебной работе ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России и СПб ГБУЗ «Больница №1 им. П.П. Кашенко».

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационное исследование Сосина Д.Н., изучающее вопросы клинико-терапевтических и фармакогенетических факторов с целью установления предиктивной роли при формировании ТРШ на основании сравнительного изучения пациентов с шизофренией, соответствует шифру специальности 14.01.06. – «Психиатрия» и областям исследования: п.№1 – «Общие патогенетические основы психической патологии»; п.№3 – «Частная психиатрия»; п.№4 – «Клиника, диагностика, терапия психических расстройств и реабилитация психически больных». Область – «Медицинские науки».

**Публикации.** По теме диссертационной работы опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 полнотекстовые статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, 1 полнотекстовая статья в издании из перечня SCOPUS, 8 тезисов в сборниках российских и зарубежных конференций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 192 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описании материалов и методов исследования 3 глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка использованной литературы, включающего 213 источников, из них 30 отечественных и 183 зарубежных. Работа содержит 5 таблиц и 31 диаграмму. Раздел «Приложения» содержит 45 таблиц.



## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Материалы и методы

Исследование проводилось в условиях психиатрических стационаров ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России, СПб ГБУЗ «Больница №1 им. П.П. Кащенко», а также амбулаторных отделений СПб ГБУЗ «ПНД №2» и СПб ГБУЗ «ПНД №3» с 02.07.2018 по 18.10.2018. Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета при «Национальном медицинском исследовательском центре психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» (протокол № ЭК-И-84/18 от 28.06.2018).

Всего в исследование включено 130 пациентов, получавших лечение в амбулаторном или стационарном режиме. Включались пациенты с диагнозами из рубрик F20 (Шизофрения), F21 (Шизотипическое расстройство) и F25 (Шизоаффективное расстройство) по МКБ-10 (блок Шизофрения, Шизотипические и бредовые расстройства). При планировании дизайна работы в выборе нозологического состава исследуемой группы были взяты за основу дизайны сходных исследований, проводимых современными авторами.

*Критерии включения:* 1) Возраст от 18 до 59 лет; 2) Диагноз из рубрик F20, F21 и F25 по МКБ-10; 3) Длительность заболевания не менее 24 месяцев; 4) Согласие пациента (законного представителя) на участие в исследовании; 5) Подписанное добровольное информированное согласие; 6) Длительность текущей АП терапии на момент включения пациентов в исследование не менее 4 недель.

*Критерии не включения:* 1) Острая психотическая симптоматика, возбуждение, не позволяющая оценить когнитивные функции пациента; 2) Наличие установленного коморбидного психического расстройства; 3) Наличие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации; 4) Диагноз ушиба головного мозга, черепно-мозговые травмы с потерей сознания или судорожные припадки в анамнезе; 5) Отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании;

По медицинской документации уточнялась информация о текущей психофармакотерапии. При помощи беседы с пациентом уточнялся медицинский и общий анамнез.

В исследовании использовался термин «терапевтическая резистентность» при шизофрении, который соответствует общепринятому современному обозначению ответа на различную терапию в мировой науке и практике. Именно по этой причине мы предпочли использовать данный термин, а не термин «фармакологическая резистентность», который несет в себе более узкое определение – отсутствие ответа на ЛС.

Исследование включало 3 основных этапа:

**I Этап:** включение участников в исследование, выделение клинических характеристик пациентов с шизофренией, оценка их текущего психического состояния, а также профиля когнитивных нарушений и анамнестических данных.

**II Этап:** анализ текущего, а также двух предшествующих курсов психофармакотерапии. Анализ предшествующих курсов терапии проводился при помощи ретроспективного анализа данных прошлых госпитализаций. Для каждого АП и каждого курса был рассчитан индекс рациональности применения, а также проведена оценка межлекарственных взаимодействий.

**III Этап:** выделение ДНК из цельной крови пациентов, а также определение носительства ОНП *DRD2* Taq1A, *DRD3* Ser9Gly, *BDNF* rs6265, *HTR2A* T102C, *CYP2D6*\*10, *CYP2D6*\*4. В дальнейшем проведен анализ ассоциаций ОНП с клиническими характеристиками, как в общей выборке, так и в каждой группе участников отдельно.

Материал исследования включал 2 группы пациентов: 1) ТРШ и 2) «респондеры». Выделение пациентов в группу с ТРШ осуществлялось согласно следующим критериям (Мосолов С.Н. и соавт., 2012; Stahl S.M. et al., 2013):

- После двух курсов АП терапии (один из которых должен быть проведен АП второго поколения) в адекватной дозе, продолжительностью 4-6 недель без должного ответа, в особенности при сохранении психотической симптоматики;
- Сохранение стойкой психотической симптоматики, оказывающей влияние на поведение и функционирование пациента;
- Сохранение суицидных тенденций, насильственных действий или коморбидного злоупотребления психоактивными веществами.

*Оценка психического состояния и социального функционирования.* Психическое состояние пациентов было оценено посредством шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) и шкалы общего клинического впечатления CGI-S (Clinical Global Impression Scale). Общие баллы по данным шкалам положительно коррелируют с выраженностью психотического состояния. Оценка качества социального и профессионального функционирования проводилась с помощью шкалы GAF (Global Assessment of Functioning Scale).

*Оценка когнитивных функций.* Оценка когнитивных функций проводилась с помощью батареи тестов BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia). Баллы, полученные при прохождении каждого отдельного теста, носят название первичной тестовой оценки. В дальнейшем первичные баллы стандартизируются путем создания z- и T-показателей, как по каждому отдельному тесту, так и созданием общих(композитных) z- и T-показателей. Для расчета был использован специальный калькулятор, позволяющий рассчитать z- и T-

показатели как по отдельным тестовым заданиям, так и общий композитный показатель ВАСС с корректировкой по факторам возраста и половой принадлежности (Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С., 2010; Keefe R.S. et al., 2008). Значения показателей данной батареи положительно коррелирует с когнитивными функциями, т.е. чем больше балл – тем лучше когнитивные функции.

*Взятие биоматериала.* У каждого пациента был осуществлен забор венозной крови в объеме 5 мл в вакуумные пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА, фиолетовая крышка). Кровь замораживалась при температуре -70 градусов Цельсия, в дальнейшем транспортировалась в лабораторию для генотипирования.

*Анализ психофармакотерапии шизофрении.* Ретроспективный анализ осуществлен путем изучения историй болезни данного пациента в пределах двух госпитализаций, предшествующих настоящей. В ходе данной части исследования осуществлена оценка антипсихотической фармакотерапии (АП, доза (текущая доза, а также рассчитывался хлорпромазиновый эквивалент), срок приема, зафиксированный факт эффективности или неэффективности курса АП), сопутствующая фармакотерапию.

Фиксировалась вся текущая психофармакотерапия включая: основной АП (АП 1), второй АП (АП 2) не важно для какой цели он был назначен (коррекция инсомнических нарушений, аугментация действия первого АП), антидепрессант, нормотимик, транквилизатор, корректор экстрапирамидных нарушений. Учитывались текущие дозы данных препаратов, а также длительность приема. При оценке двух предшествующих курсов АП терапии (курсы названы в хронологическом порядке, при этом курс 1 – самый ранний, текущий курс – терапия, принимаемая на момент включения в исследование), фиксировались: основной АП (АП 1), его начальная доза и длительность ее приема, максимальная доза и длительность ее приема, поддерживающая доза и длительность ее приема; второй АП (АП 2), с учетом доз и длительности приема подобным первому препарату. Также происходил учет сопутствующей психофармакотерапии при данных курсах без учета их доз и длительности приема.

Кроме того, оценена рациональность АП терапии с помощью стандартизированного инструмента – Medical Appropriateness Index – MAI (индекс рациональности терапии), использовался вариант, адаптированный на русский язык (Сычев Д.А., Сосновский Е.Е., Отделенов В.А., 2016). Метод MAI позволяет выразить рациональность применения препарата у пациента в баллах. Полученный балл отрицательно коррелирует с рациональностью применения ЛС.

При помощи инструмента оценки нежелательных межлекарственных взаимодействий Drugs Interaction Checker ([www.drugs.com](http://www.drugs.com)) был проведен анализ взаимоотношений между АП

и сопутствующей терапией. Согласно данному методу оценки, все межлекарственные взаимодействия классифицируются на три категории: Minor (незначительные), Moderate (средней степени тяжести), Major (тяжелые). В работе было подсчитано количество межлекарственных взаимодействий при каждом курсе терапии.

*Методика генотипирования ОНП Taq1A DRD2, Ser9Gly DRD3, rs6265 BDNF, T102C HTR2A, CYP2D6\*10, CYP2D6\*4.* Исследование выполнялось в НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в рамках договора о научном сотрудничестве между ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России и ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России № ДС-06.2018 от 18.06.2018г. Выделение ДНК проводилось сорбентным методом с использованием реактивов ЗАО «Синтол» (Москва, Россия). Определение ОНП генов *DRD2* Taq1A, *DRD3* Ser9Gly, *BDNF* rs6265, *HTR2A* T102C, *CYP2D6\*10*, *CYP2D6\*4* осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с применением коммерческих наборов реактивов (ООО "Синтол"), оборудование: Детектирующий амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA). Данная часть исследования выполнена при участии сотрудников НИИ МПМ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России: Ж.А. Созаевой, К.А. Рыжиковой, к.м.н. Д.В. Иващенко.

*Статистическая обработка результатов.* Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Для анализа достоверности различий количественных переменных в зависимости от значения категориальной переменной использовались: критерий Манна-Уитни, критерий Крускала-Уоллеса. Анализ различий частоты встречаемости качественных признаков, выраженных категориальными переменными, в зависимости от значений другой категориальной переменной, проводился методом Хи-квадрат Пирсона или точным критерием Фишера.

При наличии множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони. Расчет значимости влияния отдельных ковариат на исходы проводился при помощи линейной регрессии (для количественных зависимых переменных) и логистической регрессии (для категориальных зависимых переменных). Статистически значимыми различиями считались значения  $p < 0,05$ . Значение  $0,05 < p < 0,09$  принималось в качестве «тенденции к достоверности».

## 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 2.1 Сравнительный анализ особенностей клинического течения шизофрении у пациентов с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности

*Характеристика исследуемой выборки.* В группу ТРШ включено 51 пациент (37 мужчин и 14 женщин), в группу «респондеров» 79 пациентов (48 мужчин и 31 женщина). Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту ( $p \geq 0,05$ ). Нозологический состав исследуемой выборки представлен в Таблице 1.

Таблица 1 – Нозологический состав исследуемой выборки

Диагноз	ТРШ		«Респондеры»		Общая выборка		p
	n	%	n	%	n	%	
Параноидная шизофрения*	43	84,3	58	70,9	99	76,2	0,022
Недифференцированная шизофрения	1	2	5	6,4	6	5,3	
Шизотипическое расстройство	2	3,9	9	11,4	11	8,5	
Шизоаффективное расстройство*	0	0	6	7,6	6	4,6	
Псевдоневротическая шизофрения	2	3,9	0	0	2	1,5	
Простой тип шизофрении	3	5,9	1	1,3	4	3,1	
Гебефреническая шизофрения	0	0	2	2,5	2	1,5	

*Клинико – анамнестические характеристики шизофрении в исследуемых группах.* В группе «респондеров» были чаще установлены диагнозы параноидной шизофрении (F20.0) и шизоаффективного расстройства (F25) ( $p = 0,022$ ).

В группе пациентов с ТРШ в качестве ведущего чаще встречался «галлюцинаторно-параноидный» синдром, а в группе «респондеров» – «депрессивный синдром» ( $p=0,035$ ). У пациентов с ТРШ превалировал «непрерывный» (80,4%) тип течения психических расстройств ( $p = 0,0001$ ).

Обнаружено, что у пациентов с ТРШ имели место более короткие ремиссии ( $5,22 \pm 12,2$  vs  $22,67 \pm 27,74$ , соответственно;  $p = 0,001$ ), большее число курсов АП терапии ( $11,06 \pm 7,32$  vs  $5,12 \pm 3,69$ , соответственно;  $p = 0,001$ ), включая число неэффективных курсов ( $7,68 \pm 5,79$  vs  $0,92 \pm 1,04$ , соответственно;  $p = 0,001$ ). Число эффективных курсов АП ( $3,32 \pm 3,99$  vs  $4,17 \pm 3,49$ , соответственно;  $p = 0,053$ ) было большим в группе «респондеров».

*Сравнительный анализ психического состояния, социального функционирования и когнитивных функций по шкалам PANSS, GAF, BACS.* В группе пациентов с ТРШ отмечалась более выраженная психотическая симптоматика по сравнению с «респондерами» согласно общему балла шкалы PANSS ( $70,98 \pm 10,12$  vs  $57,81 \pm 10,57$ , соответственно;  $p = 0,0001$ ), также

у них регистрировались более выраженные когнитивные нарушения, как по z- (-2,99±1,7 vs -1,98±1,33; p = 0,002), так и T-показателям (20,16±17,07 vs 30,22±13,34; p = 0,002) и сниженная адаптация в социуме по данным шкалы GAF (40,87±8,6 vs 59,96±13,9, соответственно; p = 0,0001).

*Сравнительный анализ рациональности психофармакотерапии шизофрении в исследуемых группах.* Пациенты с ТРШ, по сравнению с «респондерами», имели менее рациональную психофармакотерапию при курсах терапии в анамнезе (индекс МАИ: 1,14±1,3 vs 0,55±1,02, соответственно; p = 0,019).

**2.2 Сравнительный анализ текущего курса психофармакотерапии шизофрении у пациентов с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности.** Как следует из материала Таблицы 2 в общей выборке 43 пациента получали монотерапию АП (29 пациентов получали только АП, 14 пациентов АП в сочетании с корректором экстрапирамидных нарушений). В группе пациентов с ТРШ 16 пациентов находились на монотерапии АП, а в группе «респондеров» 27 пациентов. В группе пациентов с ТРШ 21 пациент (41,2%) получали АП первой генерации, 30 пациентов (58,8%) АП второй генерации. В группе «респондеров» – 33 (41,8%) первой генерации, 46 (58,2%) – второй генерации. В обеих группах пациенты получали сходную психофармакотерапию по подавляющему числу сочетаний (p ≥ 0,05). Различия были получены только для одного из сочетаний ЛС (два АП + один нормотимик + корректор экстрапирамидных нарушений), в группе «респондеров» данное сочетание встречалось чаще (p = 0,019).

**2.3 Частота носительства генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs6265 BDNF, Taq1A DRD2, Ser9Gly DRD3, T102C HTR2A, CYP2D6\*10, CYP2D6\*4 у пациентов с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности.** Носительство генотипов значимо не отличалось внутри каждой группы пациентов (p ≥ 0,05). Закону Харди-Вайнберга соответствовало распределение генотипов следующих ОНП: rs6265 BDNF (x<sup>2</sup> = 0,51; p > 0,05), T102C HTR2A (x<sup>2</sup> = 0,06; p > 0,05). Распределение генотипов ОНП Taq1A DRD2 (x<sup>2</sup> = 6,92; p > 0,005), Ser9Gly DRD3 (x<sup>2</sup> = 10,65; p < 0,005), CYP2D6\*10 (x<sup>2</sup> = 10,25; p < 0,005), CYP2D6\*4 (x<sup>2</sup> = 5,69; p < 0,005) не соответствовало закону Харди-Вайнберга. Распределение носительства генотипов в зависимости от группы пациентов представлено в Таблице 2.

Таблица 2 – Распределение носительства генотипов ОНП *BDNF* rs6265, *DRD2* Таq1А, *DRD3* Ser9Gly, *HTR2A* T102C, *CYP2D6*\*10, *CYP2D6*\*4 в зависимости от группы пациентов

ОНП	Генотипы	Группа						p
		ТРИ		«Респондеры»		Общая выборка		
		n	%	n	%	n	%	
<i>BDNF</i> (rs6265)	GG	40	78,4	60	75,9	100	76,9	0,94
	GA	10	19,6	17	21,5	27	20,8	
	AA	1	2	2	2,5	3	2,3	
<i>DRD2</i> (Таq1А)	CC	31	60,8	57	72,2	88	67,7	0,262
	CT	14	27,5	18	22,8	32	24,6	
	TT	6	11,8	4	5,1	10	7,7	
<i>HTR2A</i> (T102C)	CC	21	41,2	21	26,6	42	32,3	0,203
	CT	23	45,1	42	53,2	65	50	
	TT	7	13,7	16	20,3	23	17,7	
<i>DRD3</i> (Ser9Gly)	TT	29	56,9	35	44,3	64	49,2	0,217
	TC	12	23,5	30	38	42	32,3	
	CC	10	19,6	14	17,7	24	18,5	
<i>CYP2D6</i> *10	CC	26	51	47	59,5	73	56,2	0,369
	CT	25	49	32	40,5	57	43,8	
<i>CYP2D6</i> *4	GG	30	58,8	55	69,6	85	65,4	0,258
	GA	21	41,2	24	30,4	45	34,6	

**2.4 Анализ ассоциаций носительства однонуклеотидных полиморфизмов фармакодинамических генов с клиническими характеристиками шизофрении и данными фармакологического анамнеза при наличии и отсутствии проявлений терапевтической резистентности.**

Когнитивные расстройства у пациентов с шизофренией на основании батареи тестов *BACS*. При анализе носители генотипов AA и AG ОНП rs6265 гена *BDNF* были объединены в одну группу, ввиду небольшого количества носителей генотипа AA. В группе «респондеров» носители генотипа GG данного ОНП имели более высокие показатели исполнительных функций по сравнению с носителями генотипов AA и AG ( $-8,25 \pm 1,2$  vs  $-8,82 \pm 0,97$ ;  $p = 0,036$ ) на основании z-показателя. Носители генотипа CC ОНП T102C гена *HTR2A* имели более высокие показатели когнитивных функций в целом по сравнению с носителями генотипов CT и TT ( $-1,44 \pm 1,15$  vs  $-2,23 \pm 1,29$  vs  $-2,02 \pm 1,53$  соответственно;

$p = 0,042$ ) на основании  $z$ -показателя и  $(35,62 \pm 11,56$  vs  $27,67 \pm 12,85$  vs  $29,81 \pm 15,36$ , соответственно;  $p = 0,042$ ) на основании  $T$ -показателя.

*Психическое состояние пациентов с шизофренией на основании шкалы PANSS.* При анализе носители генотипов СТ и ТТ были объединены в одну группу ввиду небольшого количества носителей генотипа ТТ. В общей выборке пациентов носители генотипа СС ОНП Таq1А гена *DRD2* имели менее выраженные проявления как негативного полюса по сравнению с носителями генотипов СТ и ТТ ( $20,39 \pm 6,11$  vs  $22,19 \pm 5,55$  соответственно;  $p = 0,05$ ), так и пункта «мысли с необычным содержанием», включенного в раздел общей психопатологической симптоматики ( $2,22 \pm 1,01$  vs  $2,64 \pm 0,88$  соответственно;  $p = 0,023$ ). В группе пациентов с ТРШ носители генотипа СС имели менее выраженные позитивные симптомы по сравнению с носителями генотипов СТ и ТТ ( $2,71 \pm 1,13$  vs  $3,35 \pm 1,23$  соответственно;  $p = 0,05$ ). Обращало на себя внимание, что в группе «респондеров» носители генотипа СС имели меньшие значения подшкалы общей психопатологическую симптоматику по сравнению с носителями генотипов СТ и ТТ ( $1,86 \pm 1,03$  vs  $2,45 \pm 0,96$  соответственно;  $p = 0,022$ ).

В общей группе пациентов носители дикого гомозиготного генотипа ТТ ОНП Ser9Gly гена *DRD3* имели большую тяжесть позитивных симптомов по сравнению с носителями генотипов ТС и СС ( $12,67 \pm 3,33$  vs  $10,88 \pm 2,41$  vs  $11,58 \pm 2,43$ , соответственно;  $p = 0,014$ ). В группе пациентов с ТРШ, напротив, носители генотипа СС имели более тяжелую общую психопатологическую симптоматику по сравнению с носителями генотипов ТС и ТТ ( $3,2 \pm 1,32$  vs  $2 \pm 1,04$  vs  $2,24 \pm 1,09$ , соответственно;  $p = 0,029$ ). В группе «респондеров» носители гомозиготного генотипа ТТ имели более тяжелую позитивную симптоматику ( $1,54 \pm 0,89$  vs  $1,07 \pm 0,37$  vs  $1,5 \pm 1,02$ , соответственно;  $p = 0,031$ ) и волевые нарушения ( $3,31 \pm 1,02$  vs  $2,77 \pm 1,07$  vs  $2,57 \pm 1,16$ , соответственно;  $p = 0,029$ ) и менее выраженные ипохондрические идеи ( $1,31 \pm 0,72$  vs  $1,4 \pm 0,77$  vs  $2 \pm 1,11$ , соответственно;  $p = 0,043$ ) по сравнению с носителями генотипов ТС и СС.

В общей выборке пациентов с шизофренией носители генотипа СТ ОНП T102C гена *HTR2A* по сравнению с носителями двух генотипов СС и ТТ имели более тяжелые негативные для пунктов «эмоциональная отстраненность» ( $p = 0,017$ ), «недостаточный раппорт» ( $p = 0,022$ ), «социальный уход» ( $p = 0,027$ ) и «недостаток спонтанности и плавности речи» ( $p = 0,016$ ) шкалы PANSS и общую психопатологическую симптоматику ( $1,48 \pm 0,89$  vs  $1,1 \pm 0,43$  vs  $1,22 \pm 0,6$ , соответственно;  $p = 0,032$ ). У носителей генотипа СТ ОНП T102C гена *HTR2A* по сравнению с носителями двух генотипов СС и ТТ в группе пациентов с ТРШ отмечалась менее выраженная общая психопатологическая симптоматика ( $2 \pm 1,04$  vs  $2,24 \pm 1,09$  vs  $3,2 \pm 1,32$ ,



соответственно;  $p = 0,029$ ), а в группе «респондеров» более тяжелая негативная симптоматика ( $2,38 \pm 1,17$  vs  $1,62 \pm 1,07$  vs  $2,06 \pm 1,29$ , соответственно;  $p = 0,05$ ).

*Анализ ассоциаций носительства однонуклеотидных полиморфизмов фармакодинамических генов с количеством межлекарственных взаимодействий и индексом MAI в исследуемых группах.* В группе пациентов с ТРШ носители дикого гомозиготного генотипа GG rs6265 гена *BDNF* имели меньшее количество межлекарственных взаимодействий категории «Major» при текущем курсе терапии ( $p = 0,039$ ). В общей выборке пациентов с шизофренией носители генотипа CC ОНП Ser9Gly *DRD3* имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Minor» при курсе терапии в анамнезе ( $p = 0,025$ ). В группе пациентов с ТРШ носители дикого гомозиготного генотипа TT ОНП Ser9Gly гена *DRD3* имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Major» ( $p = 0,048$ ) и более высокий индекс MAI ( $p = 0,021$ ) при текущем курсе терапии. В группе «респондеров» носители генотипа CC ОНП Ser9Gly *DRD3* имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Minor» при курсе терапии в анамнезе ( $p = 0,021$ ). На уровне тенденции к достоверности носители этого же генотипа имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Minor» при текущем курсе терапии ( $p = 0,055$ ).

В общей выборке пациентов носители дикого гомозиготного генотипа CC ОНП T102C гена *HTR2A* имели более высокий индекс MAI при курсе терапии в анамнезе ( $p = 0,036$ ). В группе пациентов с ТРШ носители мутантного гомозиготного генотипа TT ОНП T102C гена *HTR2A* имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» при курсе терапии в анамнезе ( $p = 0,044$ ). На уровне тенденции к достоверности носители этого генотипа имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Major» при курсе терапии в анамнезе ( $p = 0,085$ ) и «Moderate» при текущем курсе терапии ( $p = 0,085$ ), а также более высокий индекс MAI при курсе терапии в анамнезе ( $p = 0,062$ ). В группе «респондеров» носители дикого гомозиготного генотипа CC ОНП T102C гена *HTR2A* имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Major» ( $p = 0,032$ ), а также более высокий индекс MAI при курсе терапии 1 ( $p = 0,008$ ).

*Эффективность курсов антипсихотической терапии шизофрении по данным фармакологического анамнеза в исследуемых группах.* В общей выборке пациентов с шизофренией носители дикого гомозиготного генотипа CC ОНП Taq1A гена *DRD2* имели большее число курсов АП в анамнезе ( $p = 0,032$ ) и меньшее число неэффективных курсов АП ( $p = 0,012$ ). В общей выборке пациентов на уровне тенденции к достоверности найдена ассоциация носительства ОНП Ser9Gly гена *DRD3* с отношением количества эффективных курсов к общему числу курсов АП ( $p = 0,05$ )

**2.5 Анализ ассоциаций носительства однонуклеотидных полиморфизмов CYP2D6\*4 и CYP2D6\*10 с клиническими характеристиками шизофрении, эффективностью и безопасностью психофармакотерапии у пациентов при наличии и отсутствии проявлений терапевтической резистентности.**

*Когнитивные расстройства у пациентов с шизофренией на основании батареи тестов BACS.* В группе пациентов с ТРШ найдена ассоциация носительства гетерозиготного «мутантного» генотипа GA ОНП CYP2D6\*4 с более высокими показателями при выполнении теста «Башня Лондона», как по данным показателя z ( $p = 0,043$ ), так и T ( $p = 0,043$ ).

*Психическое состояние пациентов с шизофренией на основании шкалы PANSS.* Носители дикого генотипа CC ОНП CYP2D6\*10 имели более выраженное психотическое состояние. В группе «респондеров» согласно позитивной симптоматике для пунктов «бред» ( $1,87 \pm 1,03$  vs  $1,31 \pm 0,74$ ;  $p = 0,012$ ) и «подозрительность/преследование» соответственно ( $1,45 \pm 0,85$  vs  $1,13 \pm 0,55$ ;  $p = 0,047$ ), в группе ТРШ – по общей психопатологической ( $1,58 \pm 0,95$  vs  $1,12 \pm 0,44$ ;  $p = 0,037$ ), а также общему баллу PANSS ( $73,69 \pm 10,1$  vs  $68,16 \pm 9,54$ ;  $p = 0,021$ ).

*Анализ ассоциаций носительства однонуклеотидных полиморфизмов фармакокинетических генов с количеством межлекарственных взаимодействий и индексом MAI в исследуемых группах.* Носители генотипа CC ОНП CYP2D6\*10 имели более рациональную психофармакотерапию по сравнению с носителями генотипов СТ при текущем курсе терапии как в общей выборке пациентов ( $0,73 \pm 1,13$  vs  $1,2 \pm 1,28$ ;  $p = 0,033$ ), так и в группе «респондеров» ( $0,67 \pm 1,11$  vs  $1,23 \pm 1,3$ ;  $p = 0,047$ ) на основании балла индекса MAI. Носители генотипа GG ОНП CYP2D6\*4 по сравнению с носителями генотипа GA в общей выборке пациентов имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» ( $1,43 \pm 1,58$  vs  $2,15 \pm 1,99$ ;  $p = 0,046$ ) и более рациональную терапию на основании значения индекса MAI ( $0,71 \pm 1,11$  vs  $1,38 \pm 1,31$ ;  $p = 0,004$ ) при текущем курсе терапии. В группе пациентов с ТРШ носители генотипа GG данного ОНП имели более рациональную терапию при текущем курсе терапии ( $0,64 \pm 1,04$  vs  $1,53 \pm 1,33$ ;  $p = 0,019$ ), на уровне тенденции к достоверности носители они имели меньшее количество межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» при курсе терапии 1 ( $1,11 \pm 1,15$  vs  $3,13 \pm 3,31$ ;  $p = 0,084$ ). На уровне тенденции к достоверности в группе «респондеров» носители генотипа GG данного полиморфизма имели более рациональную терапию ( $0,74 \pm 1,15$  vs  $1,27 \pm 1,32$ ;  $p = 0,074$ ) и меньшее количество межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» ( $1,64 \pm 1,8$  vs  $2,68 \pm 2,3$ ;  $p = 0,05$ ).

*Эффективность курсов антипсихотической терапии шизофрении по данным фармакологического анамнеза в исследуемых группах.* Во всех группах не найдено ассоциации носительства ОНП CYP2D6\*10 и/или CYP2D6\*4 с эффективностью всех курсов АП в

анамнезе, количеством курсов АП, отношением количества эффективных курсов АП к общему количеству курсов АП.

*Анализ ассоциаций носительства однонуклеотидных полиморфизмов CYP2D6\*4 и CYP2D6\*10 с дозами (аминазиновый эквивалент) и сроками антипсихотической терапии.* В общей выборке пациентов на уровне тенденции к достоверности была найдена ассоциация носительства ОНП CYP2D6\*4 с дозировкой АП. На уровне тенденции к достоверности носители генотипа GA по сравнению с носителями генотипа GG имели более высокие: начальную ( $252,23 \pm 268,84$  vs  $197,37 \pm 345,84$ ;  $p = 0,09$ ), максимальную ( $274,9 \pm 269,52$  vs  $222,37 \pm 359,62$ ;  $p = 0,09$ ) и поддерживающую ( $208,95 \pm 363,07$  vs  $234,9 \pm 173,8$ ;  $p = 0,05$ ) дозы второго АП при курсе терапии 2. Кроме того они также имели более длительные сроки приема начальной ( $60,53 \pm 97,16$  vs  $28,05 \pm 37,94$ ;  $p = 0,06$ ) и максимальной ( $91,76 \pm 128,46$  vs  $35,62 \pm 38,22$ ;  $p = 0,06$ ) доз первого АП курса терапии 1. Ассоциаций носительства ОНП CYP2D6\*10 с данными характеристиками не найдено.

В группе «респондеров» получена ассоциации носительства ОНП CYP2D6\*10 с дозой второго АП при текущем курсе терапии ( $p = 0,034$ ) и носительства ОНП CYP2D6\*4 с сроком приема максимальной дозы первого АП при курсе терапии 1 ( $p = 0,015$ ). На уровне тенденции показано, что носители гетерозиготного мутантного генотипа ОНП CYP2D6\*10 имели более длительные сроки приема доз второго АП, как максимальных ( $p = 0,069$ ), так и поддерживающих ( $p = 0,06$ ). Носители ОНП CYP2D6\*1/\*4 имели более высокие дозы второго АП при текущем курсе терапии ( $p = 0,064$ ) и поддерживающие дозы второго АП при курсе терапии в анамнезе ( $p = 0,09$ ).

Таким образом носительство диких гомозиготных генотипов ОНП CYP2D6\*10 и CYP2D6\*4 ассоциировано с более низкими дозами и короткими сроками приема АП.

**2.6 Терапевтическая резистентность при шизофрении.** Не найдено ассоциации носительства ОНП rs6265 *BDNF*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, T102C *HTR2A*, CYP2D6\*10, CYP2D6\*4 с фактом ТРШ.

**2.7 Прогностическая оценка влияния клинических и фармакогенетических биомаркеров на когнитивные функции и риск развития ТРШ.** На основании построения модели линейной регрессии было получено, что основное влияние на когнитивные функции у пациентов с шизофренией оказывает тяжесть психопатологической симптоматики ( $\beta = -0,454$ ;  $p = 0,0001$ ). Данное влияние носит обратно-пропорциональный характер. На уровне тенденции к достоверности можно говорить о влиянии ОНП Taq1A гена *DRD2* на когнитивные функции в общей группе пациентов. Носители гомозиготного дикого генотипа CC данного ОНП имели более высокие показатели когнитивного функционирования на основании z- и T- показателей батареи тестов BACS ( $\beta = -0,14$ ;  $p = 0,09$ ).

В результате построения модели линейной регрессии мы можем говорить о более высоком риске развития ТРШ при увеличении количества межлекарственных взаимодействий ( $\beta = 0,343$ ;  $p = 0,002$ ). В это же время носители гетерозиготного мутантного генотипа GA ОНП *CYP2D6\*4* имеют большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» ( $\beta = 0,349$ ;  $p = 0,002$ ).

Согласно данным логистической регрессии общий показатель z батареи ВАСС является достоверным предиктором развития ТРШ ( $\beta = 0,49$ ;  $p = 0,0001$ ). Пациенты с более выраженными когнитивными нарушениями (согласно общему значению z батареи тестов ВАСС) имеют больший риск развития ТРШ.

### ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ТРШ в рамках диагностической рубрики F20 по МКБ-10 «Шизофрения параноидная форма» превалирует галлюцинаторно-параноидным синдром (39,2% vs 16,5%;  $p = 0,035$ ). В группе «респондеров» депрессивный синдром (2% vs 12,7%;  $p = 0,035$ ). У пациентов, страдающих «Шизоаффективным расстройством» (F25) течение психического расстройства реже сопровождалось развитием ТРШ (0% vs 7,6%;  $p = 0,022$ ).
2. Пациенты с ТРШ имели более низкое когнитивное функционирование по сравнению с пациентами без проявлений ТРШ согласно как z- ( $-2,99 \pm 1,7$  vs  $-1,98 \pm 1,33$ ,  $p = 0,002$ ), так и T- показателям ( $20,16 \pm 17,07$  vs  $30,22 \pm 13,34$ ,  $p = 0,002$ ). Пациенты с более выраженными когнитивными нарушениями имеют более высокий риск развития ТРШ (OR = 1,529;  $p = 0,018$ ).
3. В группе пациентов с ТРШ регистрировалась менее рациональная психофармакотерапия в анамнезе по сравнению с «респондерами» (индекс рациональности фармакотерапии:  $1,14 \pm 1,3$  vs  $0,55 \pm 1,02$ ,  $p = 0,019$ ).
4. В группе пациентов с ТРШ носительство генотипа GA ОНП *CYP2D6\*4* ассоциировано с более высокими исполнительными функциями по сравнению с носителями генотипа GG ( $z = -8,87 \pm 1,25$  vs  $-8,21 \pm 1,05$ ;  $p = 0,043$ , соответственно;  $T = -38,76 \pm 12,43$  vs  $-28,94 \pm 17,56$ ;  $p = 0,043$ , соответственно) вне зависимости от выраженности психотического состояния и проводимой фармакотерапии.
5. В группе «респондеров» носительство генотипа GG ОНП rs6265 гена *BDNF* ассоциировано с более высокими исполнительными функциями по сравнению с носителями генотипов AA и GA ( $z = -8,25 \pm 1,2$  vs  $-8,82 \pm 0,97$ ;  $p = 0,036$ , соответственно), вне зависимости от тяжести психотической симптоматики и проводимой фармакотерапии.
6. В результате проведенного исследования показано отсутствие ассоциации носительства ОНП rs6562 *BDNF*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, T102C *HTR2A* с ТРШ. При этом менее рациональная психофармакотерапия в анамнезе отмечалась у носителей гетерозиготных

мутантных генотипов СТ ОНП *CYP2D6\*10* ( $0,73 \pm 1,13$  vs  $1,2 \pm 1,28$ ;  $p = 0,033$ ) и ГА ОНП *CYP2D6\*4* ( $0,71 \pm 1,11$  vs  $1,38 \pm 1,31$ ;  $p = 0,004$ ). Кроме того, было установлено, что носители генотипа ГА ОНП *CYP2D6\*4* имеют большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» ( $F = 3,9$ ;  $R^2 = 0,134$ ;  $p = 0,006$ ), что в свою очередь может способствовать развитию ТРШ.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения рациональности психофармакотерапии рекомендуется использовать специализированный инструмент MAI. Выявление пациентов с высоким показателем MAI позволяет вовремя скорректировать психофармакотерапию, за счет чего снизить риск развития ТРШ.
2. Для оценки риска ТРШ может быть рекомендовано фармакогенетическое тестирование – определения носительства ОНП *CYP2D6\*10* и *CYP2D6\*4*. Для предупреждения развития ТРШ целесообразным является своевременная коррекция психофармакотерапии у носителей генотипов СТ ОНП *CYP2D6\*10* и ГА ОНП *CYP2D6\*4*.
3. Согласно полученным данным использование ОНП rs6562 *BDNF*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, T102C *HTR2A* для прогнозирования ТРШ представляется нецелесообразным.

### Перспективы дальнейшей разработки данной темы

1. Проведение исследования с более строгим проспективным дизайном. Помимо фармакогенетического определения носительства различных ОНП генов системы цитохромов целесообразно проводить фенотипирование пациентов (измерение концентрации АП в крови или их метаболитов в моче).
2. Расширение генетической панели с включением большего числа ОНП как фармакокинетических, так и фармакодинамических генов, которые могут играть роль при формировании ТРШ.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

#### *Научные статьи в журналах по перечню ВАК*

1. Янушко М.Г. Генетические корреляты когнитивных нарушений при шизофрении (обзор литературы) / М.Г. Янушко, Д.Н. Сосин, М.В. Шаманина, М.В. Иванов // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии**. – 2018. №2 (99). – С. 98–103.
2. Иванов М.В. Генетические маркеры терапевтической резистентности при шизофрении / М.В. Иванов, Д.Н. Сосин, М.В. Шаманина, М.Г. Янушко // **Современная терапия психических расстройств**. – 2018. – № 3. – С. 2-11.
3. **Сосин Д.Н.** Ассоциации полиморфных вариантов генов *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A*, *BDNF* с нарушением когнитивных функций у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией / Д.Н. Сосин, Д.В. Иващенко, А.П. Отмахов, М.Г. Янушко, Е.А. Гришина,

Д.А. Сычев, М.В. Иванов // **Психиатрия и психофармакотерапия**. – 2019. – № 21 (1). – С. 4–10.

**Научные статьи в журналах по перечню SCOPUS**

4. **Sosin D.** Cognitive impairment in patients with treatment resistant schizophrenia: Associations with DRD2, DRD3, HTR2A, BDNF and CYP2D6 genetic polymorphisms / **D. Sosin**, D. Ivashchenko, Z. Sozaeva, K. Ryzhikova, V. Fadeeva, V. Chomskaya, R. Sheidakov, M. Yanushko, A. Otmakhov, E. Grishina, D. Sychev, M. Ivanov // **Neurology, Psychiatry and Brain Research**. – 2019. – Vol. 33. – P. 48–55.

**Другие научные публикации**

5. **Sosin D.** The relationship between the severity of psychotic symptoms and cognitive impairment with *COMT*, *DISC1*, *BDNF*, and *HTR2A* / D. Sosin // Abstracts of ECNP Seminar in Neuropsychopharmacology. Volgograd, Russia. – 2018. – P. 67.
6. **Sosin D.N.** Genetic predictors of treatment-resistant schizophrenia / D.N. Sosin, M.G. Yanushko, M.V. Shamanina, M.V. Ivanov // Abstracts of 25th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference “Stress and Behavior”. Saint-Petersburg, Russia. – 2018. – Vol 8. – P.39.
7. Иванов М.В. Роль полиморфных вариантов С100Т и G1846А гена *CYP2D6* в формировании терапевтически резистентного течения шизофрении / М.В. Иванов, **Д.Н. Сосин**, Д.В. Иващенко, М.Г. Янушко, М.В. Шаманина, Д.А. Сычев // Материалы XIII Международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия». Санкт-Петербург. – 2018. – С. 61-65.
8. **Сосин Д.Н.** Влияние полиморфных вариантов *CYP2D6\*4* и *CYP2D6\*10* на параметры безопасности антипсихотической терапии у пациентов с терапевтически резистентной формой шизофрении / Д.Н. Сосин, Д.В. Иващенко, К.А. Рыжикова, Е.А. Гришина, М.В. Иванов, Д.А. Сычев // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2018. – №2. – С. 34-36.
9. **Sosin D.** The role of *CYP2D6* gene in treatment resistant schizophrenia and the effectiveness of treatment resistant schizophrenia / D. Sosin, D. Ivashchenko, D. Sychev, M. Ivanov // European Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 29 Suppl. 2. – P. 685-686.
10. Фрейзе В.В. Сравнительный анализ когнитивных нарушений у пациентов с проявлениями терапевтической резистентности при шизофрении и без нее / В.В. Фрейзе, **Д.Н. Сосин**, Д.В. Иващенко, М.Г. Янушко, Д.А. Сычев, М.В. Иванов // Материалы XIV Юбилейной Всероссийской школы молодых психиатров. Суздаль. – 2019. – С. 352-355.
11. **Sosin D.** Treatment resistant schizophrenia: the effect of polymorphic variants *CYP2D6\*4,\*10* / D. Sosin, D. Ivashchenko, D. Sychev, M. Ivanov // Abstracts of 27th European Congress of Psychiatry. Warsaw, Poland. – 2019. – P.392.

12. **Sosin D.N.** Cognitive endophenotypes in the treatment of resistant schizophrenia / D.N. Sosin, M.V. Shamanina, M.G. Yanushko, M.V. Ivanov // Abstracts of 26<sup>th</sup> Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference “Stress and Behavior”. Saint-Petersburg, Russia. – 2019. – Vol 9. – P.52.

### Список сокращений

<b>АП</b>	антипсихотики
<b>ДНК</b>	дезоксирибонуклеиновая кислота
<b>ЛС</b>	лекарственное средство
<b>МКБ-10</b>	мировая классификация болезней десятого пересмотра
<b>ОНП</b>	однонуклеотидный полиморфизм
<b>ПЦР-РВ</b>	полимеразная цепная реакция в реальном времени
<b>ТРШ</b>	терапевтическая резистентность при шизофрении
<b>ЭДТА</b>	этилендиаминтетрауксусная кислота
<b>BACS</b>	шкала краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией – англ. brief assessment of cognition in schizophrenia
<b>BDNF</b>	ген мозгового нейротрофического фактора
<b>CGI-S</b>	шкала общего клинического впечатления о тяжести состояния – англ. clinical global impression-severity scale
<b>COMT</b>	ген катехол-О-метилтрансферазы
<b>CSMD1</b>	ген CUB и Sushi множественный домен 1
<b>CYP3A5</b>	ген цитохрома P450 3A5
<b>CYP2D6</b>	ген цитохрома P450 2D6
<b>DAT</b>	ген транспортера дофамина
<b>DISC1</b>	ген, нарушенный при шизофрении
<b>DRD2</b>	ген рецептора дофамина второго типа
<b>DRD3</b>	ген рецептора дофамина третьего типа
<b>FAS</b>	ген рецептора апоптоза
<b>GAF</b>	шкала глобального функционирования – англ. global assessment of functioning
<b>GSTM1/GSTT1</b>	гены семейства глутатион-S-трансфераз
<b>HLA-A1</b>	ген главного комплекса гистосовместимости человека
<b>HTR2A</b>	ген рецептора серотонина второго А типа
<b>MAI</b>	индекс рациональности применения лекарственного средства – англ. medication appropriateness index
<b>PANSS</b>	шкала оценки позитивных и негативных синдромов – англ. positive and negative syndrome scale
<b>RELN</b>	ген рилина
<b>SERT</b>	ген транспортера серотонина
<b>TPH1</b>	ген триптофангидроксилазы 1