

## РОЛЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ПЕРВОГО ЭПИЗОДА ШИЗОФРЕНИИ

М. И. Матросова, Л. Н. Горобец

*ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздрава России*

К настоящему времени роль репродуктивных гормонов в патогенезе шизофрении до конца не определена. Данные о соотношении между временем начала заболевания и репродуктивным возрастом свидетельствуют о важности роли эстрогена и тестостерона и их взаимодействия с системой нейротрансмиттеров в определенных областях мозга [14]. Гипотеза о том, что эстроген и тестостерон запускают цепочку процессов, приводящих к развитию симптомов шизофрении, является спорной. Тем не менее, эту гипотезу надо рассматривать в контексте других гормональных, нейротрансмиттерных и биологических процессов, которые происходят в тех же временных рамках репродуктивного возраста. Важным аспектом изучения указанной проблемы является исследование состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у больных с первым эпизодом шизофрении (ПЭШ). Данные об исследованиях гормонального профиля у больных с ПЭШ малочисленны, а в нашей стране отсутствуют.

Исходя из этого, **целью** данного исследования явилось изучение уровня периферических половых гормонов у пациентов с ПЭШ.

### Материалы и методы исследования

Группу обследованных составили 76 пациентов с ПЭШ (35 жен. и 41 муж.) в возрасте от 18 до 53 лет (средний возраст –  $27,3 \pm 7,8$  лет) до назначения психофармакотерапии (ПФТ). Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в исследование были: 1) возраст от 18 до 55 лет; 2) первый психотический эпизод (баллы по шкале PANSS > 60); 3) диагноз шизофрении в соответствии с МКБ-10; 4) отсутствие органической патологии ЦНС; 5) отсутствие эндокринных, соматических и гинекологических заболеваний; 6) отсутствие беременности и лактации; 7) отсутствие предшествующей ПФТ.

Во всех случаях были диагностированы заболевания шизофренического спектра в соответствии с критериями МКБ-10. Из них 50 пациентов с параноидной шизофренией (F20.0), 7 пациентов с недифференцированной шизофренией (F20.3) и 19 пациентов с шизоаффективным расстройством (F25). Длительность заболевания в среднем равнялась 1,5 годам.

В качестве контрольной группы обследовано 34 здоровых пробанда (14 жен. и 20 муж.; средний возраст –  $26,8 \pm 4,5$  лет).

В исследовании применялись клинико-психопатологический, биохимический и статистический методы исследования.

У всех больных ПЭШ при поступлении определялась тяжесть психопатологической симптоматики по шкале PANSS и проводилось исследование гормонального профиля. Определение содержания периферических половых гормонов – эстрадиола, тестостерона – проводилось иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования Multiscan Agent («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио». Нормативные показатели тестостерона для мужчин составляют 10–38 нмоль/л; для женщин – 0,2–4 нмоль/л; эстрадиола: для мужчин – 15–60 пг/мл; для женщин – 30–120 пг/мл.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной программы Statistica-7 (StatSoft, Inc., USA для Windows) с вычислением средних значений (M), стандартного отклонения от среднего, критерия Манна-Уитни, корреляционного анализа по Спирману (r).

### Результаты

Тяжесть расстройств до начала терапии в среднем составляла  $88,8 \pm 10,2$  баллов по шкале PANSS, что соответствовало выраженной психопатологической симптоматике. Однако выборка была по этому показателю неоднородна, что позволило выделить две подгруппы больных в зависимости от тяжести расстройств. 1 подгруппу (52 чел.: 27 муж. и 24 жен.) составили больные с выраженной психопатологической симптоматикой – более 80 баллов по шкале PANSS (в среднем –  $94,0 \pm 8,2$  балла). У 24 пациентов – 14 мужчин и 10 женщин (2 подгруппа) имели место нерезко выраженные психопатологические нарушения – 68–79 баллов (в среднем –  $76,9 \pm 6,05$  балла). Обе подгруппы больных были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям: преморбиду, наследственности, характеру приступов и пр. Сравнительный анализ гормонального фона проводился как между группа-

**Средние показатели уровней исследованных гормонов (M±m)**

Группы больных	Гормоны			
	Эстрадиол		Тестостерон	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Основная группа (n=76)	41,5 ±8,6*	50,1±3,1*	10,9±5,8*	5,2±3,4*
1 подгруппа (PANSS>80) (n=52)	41,5±3,4*	43,08±14,1*	10,9±2,9*	9,03±2,3*
2 подгруппа (PANSS<80) (n=24)	33,3±4,2**	36,6±4,4*	12,2±0,8	5,5±3,7**
Контрольная группа (n=34)	23±3,2	102±6,8	19,2±4,5	1,8±0,3

Примечания: \* – p<0,05 – достоверность межгрупповых различий (критерий Манна –Уитни); \*\* – p<0,05 – достоверность межподгрупповых различий (критерий Манна –Уитни).

ми (больными с ПЭШ и здоровыми пробами), так и внутри основной группы с учетом гендерного фактора и тяжести психического состояния. Основные результаты исследования приведены в таблице.

При проведении исследования уровня эстрадиола в сыворотке крови в целом по группам было установлено, что у мужчин с ПЭШ отмечалось достоверное превышение его содержания (в среднем в 1,8 раза) по сравнению с контрольной группой (p=0,008). В то же время в группе женщин с ПЭШ среднее значение показателя эстрадиола было достоверно ниже (в 2 раза) по сравнению с контрольной группой (p=0,01) (таблица).

У мужчин с ПЭШ средние показатели уровня тестостерона в основной группе были достоверно (в 1,76 раза) ниже по сравнению со здоровыми пробами (p=0,04), в то время как у женщин среднее значение уровня тестостерона превышало в 2,9 раза показатели в контрольной группе (p=0,03).

При анализе средних значений уровня эстрадиола в группе женщин с ПЭШ в зависимости от тяжести психических расстройств обнаружено, что самые низкие показатели наблюдались у пациентов 2 подгруппы, которые достоверно отличались от контрольной группы (36,6±4,4 пг/мл; 102±6,8 пг/мл; p=0,001). Показатели эстрадиола у женщин с выраженной психопатологической симптоматикой (1 подгруппа) также были достоверно ниже по сравнению с контролем (43,08±14,1 пг/мл; 102±6,8 пг/мл; p=0,009 соответственно) и практически не отличались от таковых во 2 подгруппе.

Следует подчеркнуть, что у всех пациенток основной группы средние значения уровня эстрадиола находились ближе к нижним границам референтных значений.

У мужчин с PANSS>80 (1 подгруппа) средние уровни эстрадиола были самыми высокими (41,5±3,37 пг/мл) и достоверно превышали средние значения как во 2 подгруппе, так и в контрольной группе (33,3±4,2 пг/мл; p=0,007 и 23±3,2 пг/мл; p=0,01 соответственно).

В группе женщин самый высокий средний уровень тестостерона отмечен у больных с показателями по PANSS>80 баллов (1 подгруппа), который статистически достоверно различался как по срав-

нению с контрольной группой (9,03±2,3 нмоль/л; 1,8±0,3 нмоль/л; p=0,001), так и со 2 подгруппой (5,5±3,7; p=0,02).

У пациентов мужского пола с выраженной психопатологической симптоматикой (1 подгруппа) уровень тестостерона был ниже на 56,7% по сравнению с группой контроля (p=0,03). В то же время, не найдено достоверных различий между 1 и 2 подгруппами (10,9±2,85 нмоль/л; 12,2±0,8 нмоль/л; p=0,09 соответственно).

Корреляционный анализ по Спирману выявил достоверную положительную связь (r=0,8, при p<0,05) между уровнем эстрадиола у женщин с ПЭШ и клиническими показателями по PANSS. В то же время достоверной корреляции между уровнем эстрадиола у мужчин с ПЭШ и клиническими показателями по шкале PANSS (r=0,2 при p<0,05) обнаружено не было. Найдена достоверная слабopоложительная корреляционная связь между уровнем тестостерона у женщин с ПЭШ и клиническими показателями по PANSS (r=0,4 при p<0,05).

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить ряд особенностей гормонального статуса у больных с ПЭШ: достоверно высокие средние показатели уровня эстрадиола у мужчин по сравнению с контролем; достоверно низкие средние значения уровня эстрадиола у женщин вне зависимости от тяжести психических расстройств; достоверно более высокие средние показатели уровня тестостерона у женщин с ПЭШ при выраженной психопатологической симптоматике; уровень тестостерона у мужчин был достоверно ниже по сравнению с контролем вне зависимости от степени выраженности психических расстройств.

### Обсуждение

Совокупный риск развития шизофрении сопоставим у мужчин и женщин [10, 15], так же как и заболеваемость на протяжении жизни [3, 5]. Дебют шизофрении для обоих полов происходит в репродуктивном возрасте, начиная с периода полового созревания до наступления менопаузы [4]. Однако половые различия существуют, включая такие проявления, как возраст начала [5, 10], течение заболевания [5], симптоматику [2, 8], мозговое развитие и морфологию [9], эффективность терапии [10], побочные эффекты лечения в зависимости от пола пациента [1, 11]. Существенные половые различия, касающиеся этих проявлений, свидетельствуют о том, что половые гормоны, в особенности эстрадиол, играют очень важную роль в патофизиологии шизофрении [5, 7, 8, 10]. На основании данных эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований этого вопроса была сформулирована эстрогенпротективная концепция патогенеза шизофрении [9].

Так, в исследованиях M.V.Seeman и соавт. [12] была предпринята попытка установить корреляции между остротой психотической симптоматики и уровнями эстрадиола у женщин с ПЭШ. Автором была подтверждена эстрогенпротективная гипотеза и показано, что

высокие уровни эстрадиола «препятствуют» эксацербации шизофренического процесса. Данные нашего исследования уровней эстрадиола и тестостерона у пациенток с ПЭШ полностью подтверждают эстрогенпротективную концепцию шизофрении.

Т.Т.Хубер и соавт. [6] исследовали гонадную функцию у мужчин с острыми психозами и с ПЭШ, чтобы определить гендерную специфику этих предположений, в связи с тем, что в доступной литературе данные об участии эстрадиола в развитии психоза у мужчин недостаточны и противоречивы. При сравнительном анализе выявлены более низкие сывороточные уровни эстрадиола, эстрона, тестостерона и свободного тестостерона по сравнению с контролем. Эстрогеновая гипотеза, по мнению авторов, постулирующая протективную роль эстрогенов для развития шизофрении только для женщин, по-видимому, справедлива для обоих полов. Вместе с тем, для подобных утверждений требуются дальнейшие исследования. В исследовании М.Сегал и соавт. [13] не было найдено существенных различий

уровней эстрадиола у мужчин с ПЭШ с различными формами шизофрении и здоровыми пробами.

Результаты нашего исследования в отношении уровней эстрадиола опровергают предположение, выдвинутое Т.Т.Хубер [6], о правомерности рассмотрения эстрогенпротективной гипотезы в отношении обоих полов. Так, средний показатель уровня эстрадиола у мужчин с ПЭШ в 1,8 раза превышал уровень в контрольной группе. Кроме того, у больных с выраженной психопатологической симптоматикой, как и в целом по группе, показатели гормона превышали верхние границы референтных значений.

В заключение следует подчеркнуть, что эстрогенпротективная концепция развития шизофрении, которая отчасти подтверждена эпидемиологически, экспериментальными и клиническими исследованиями, в большей степени правомерна для больных женского пола. Вероятно, с получением новых данных при исследовании этой проблемы появится возможность расширить наши представления в этой области.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Compton M.T., Miller A.H. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction // *Psychopharmacology*. 2002. Vol. 36. P. 143.
2. Goldstein J.M., Link B.G. Gender and the expression of schizophrenia // *J. Psychiatr. Res.* 1988. Vol. 22. P. 141–155.
3. Hafner H., Riecher A., Maurer K. et al. How does gender influence age at first hospitalization for schizophrenia? A transnational case register study // *Psychol. Med.* 1989. Vol. 19. P. 903–918.
4. Hafner H., Maurer K., Löffler W., Riecher-Rössler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. 1993. Vol. 162. P. 80–86.
5. Hafner H. Gender differences in schizophrenia // *Psychoneuroendocrinology*. 2003. Suppl. 2. P. 17–54.
6. Huber T.J., Tettgenborn C., Leifke E. et al. Sex hormones in psychotic men // *Psychoneuroendocrinology*. 2005. Vol. 30, N 1. P. 111–114.
7. Kulkarni J. Oestrogen – a new treatment approach for schizophrenia? // *Med. J. Aust.* 2009. Vol. 190, N 4. P. 37–38.
8. Moriarty P.J., Lieber D., Bennett A. et al. Gender differences in poor outcome patients with lifelong schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2001. Vol. 27. P. 103–113.
9. Rao M.L., Kolsch H. Neuroprotective effects of estradiol-17 beta: implications for psychiatric disorders // *Arch. Women's Ment. Health*. 2002. Vol. 5, N 3. P. 105–110.
10. Riecher-Rössler A., Hafner H. Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry // *Acta Psychiatr. Scand.* 2000. Vol. 102, Suppl. P. 58–62.
11. Salem J.E., Kring A.M. The role of gender differences in the reduction of etiologic heterogeneity in schizophrenia // *Clin. Psychol. Rev.* 1998. Vol. 18. P. 795–819.
12. Seeman M.V. Women and schizophrenia // *Medscape Women's Health*. 2000. Vol. 5. P. 2.
13. Segal M., Avital A., Berstein S. et al. Prolactin and estradiol serum levels in unmedicated male paranoid schizophrenia // *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2007. N 2. P. 378–382.
14. Stevens J.R. Schizophrenia: reproductive hormones and the brain // *Am. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 159. P. 713–719.
15. Symonds A. The mind and the butt // *Psychiatr. Serv.* 1996. Vol. 47. P. 141–142.

## РОЛЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ПЕРВОГО ЭПИЗОДА ШИЗОФРЕНИИ

**М. И. Матросова, Л. Н. Горобец**

Целью данного исследования было изучить показатели уровней периферических половых гормонов: эстрадиола и тестостерона у больных с первым эпизодом шизофрении (ПЭШ) и 34 психически здоровых лиц. В исследование включено 76 пациентов (35 жен. и 41 муж.), которые были поделены на две группы в зависимости от гендерного фактора и две подгруппы в зависимости от тяжести психопатологической симптоматики. Проведенное исследование позволило выявить ряд особенностей гормонального статуса у больных с ПЭШ: достоверно высокие средние показатели уровня эстрадиола у мужчин по сравнению с контролем; достоверно низкие средние значения

уровня эстрадиола у женщин вне зависимости от тяжести психических расстройств; достоверно более высокие средние показатели уровня тестостерона у женщин с ПЭШ при выраженной психопатологической симптоматике; уровень тестостерона у мужчин был достоверно ниже по сравнению с контролем вне зависимости от степени выраженности психических расстройств. Данные нашего исследования уровней эстрадиола и тестостерона у женщин с ПЭШ подтверждают эстрогенпротективную концепцию развития шизофрении.

**Ключевые слова:** первый эпизод шизофрении, эстрадиол, тестостерон.

## ROLE OF SEX HORMONES IN PATHOPHYSIOLOGY OF FIRST EPISODE SCHIZOPHRENIA

**M. I. Matrosova, L. N. Gorobets**

The aim of this research was investigating the levels of peripheral sex hormones – estradiol and testosterone – in patients with first episode schizophrenia (FES) and in 34 mentally healthy persons. Material: 76 patients (35 female and 41 male) were divided into two groups, according to their gender, and into two subgroups, according to severity of their psychopathological symptoms. The investigation discovered a number of hormonal peculiarities in FES-patients, specifically, significant higher average levels of estradiol in men, in comparison with controls; significant lower

average levels of estradiol in women, irrespective of severity of symptoms; significant higher average levels of testosterone in women with FES and pronounced symptoms of the disorder; significant lower average levels of testosterone in men, in comparison with controls and irrespective of severity of psychopathology. The data of this investigation of estradiol and testosterone levels in female patients with FES seem to support the estrogen-protective concept of schizophrenia development.

**Key words:** first episode schizophrenia, estradiol, testosterone.

**Матросова Марина Игоревна** – аспирант отделения психиатрической эндокринологии ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: matrosova-marina@yandex.ru

**Горобец Людмила Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психиатрической эндокринологии ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития РФ; e-mail: gorobetsln@mail.ru