

УДК 616.895.8-009.2-07 (045)

**РЕДКИЙ ВАРИАНТ ПОЗДНЕЙ ДИСКИНЕЗИИ У БОЛЬНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С ГЕНОТИПОМ METMET ДЛЯ ПОЛИМОРФИЗМА VAL66MET ГЕНА BDNF****Колесниченко Е.В., Барыльник Ю.Б., Голимбет В.Е.***ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет»,**Саратов, e-mail: elena7610@ya.ru;**НЦПЗ РАМН, Москва*

В статье представлено описание клинического случая редкого варианта поздней дискинезии в виде генерализованного дистонического гиперкинеза у больной шизофренией. Впервые при исследовании шизофрении сопоставлены результаты молекулярно-генетического и биохимического анализа мозгового нейротрофического фактора (BDNF). Сделано предположение о связи генотипа MetMet для полиморфизма Val66Met гена BDNF с низким уровнем экспрессии мозгового нейротрофического фактора и повышенным риском развития генерализованного дистонического гиперкинеза у больных шизофренией на фоне лечения антипсихотическими препаратами.

**Ключевые слова:** генерализованный дистонический гиперкинез, мозговой нейротрофический фактор, ген BDNF

**RARE VARIANT OF TARDIVE DYSKINESIA IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS WITH GENOTIP METMET OF THE VAL66MET POLYMORPHISM OF THE BDNF GENE****Kolesnichenko E.V., Barylnik J.B., Golimbet V.E.***Saratov state medical university, Saratov, e-mail: elena7610@ya.ru;**Mental Health Research Center Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

The article describes a clinical case of a rare variant of tardive dyskinesia in the form of generalized dystonic hyperkinesia in schizophrenic patients. For the first time in the study of schizophrenia comparing the results of molecular genetic and biochemical analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). The assumption on the relationship of genotype MetMet for Val66Met polymorphism of the BDNF gene with low levels of expression of brain-derived neurotrophic factor and increased risk of generalized dystonic hyperkinesia in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment.

**Keywords:** generalized dystonic hyperkinesias, brain-derived neurotrophic factor, BDNF gene

Несмотря на появление новых антипсихотических препаратов, в психиатрической практике проблема развития поздних дискинезий у больных шизофренией на фоне длительного приёма традиционных нейролептиков и в настоящее время остаётся нерешённой ввиду частого назначения последних. В этой связи перспективными являются исследования, посвящённые фармакогенетике ответа на антипсихотические лекарственные средства, результаты которых могут позволить клиницистам предсказывать ответ и побочные эффекты препаратов разных видов.

Количество публикаций о генетических предпосылках поздней дискинезии относительно невелико. На данный момент выделен ряд генов-кандидатов, ассоциированных с повышенным риском развития поздних нейролептических осложнений. Продемонстрирована значимость структуры дофамина D<sub>3</sub>-рецептора в отношении развития поздней дискинезии при назначении антипсихотиков. Генетически вариант рецептора с заменой серина-9 на глицин увеличивает риск развития этого осложнения [8]. Была выявлена вовлечённость полиморфизма Val66Met гена BDNF в обеспечение клинической гетерогенности поздних (тардивных) дискинезий.

По результатам исследования Liou YJ с соавторами (2004), гетерозиготы по генотипу BDNF имеют более высокие общие значения по шкале AIMS и большую выраженность патологических произвольных движений в области конечностей и туловища. При этом указывается, что ассоциации полиморфизма Val66Met гена BDNF с собственно появлением тардивных дискинезий у больных шизофренией обнаружено не было. В то же время обнаружено, что генотип ValVal связан с пониженным риском развития поздних дискинезий [9]. В другой работе была установлена связь возникновения поздних дискинезий с полиморфизмом C939T гена рецептора дофамина DRD2 [10]. Итальянские авторы указывают на значимую корреляцию между C/C генотипом для полиморфизма T102C гена 5-HT<sub>2A</sub> и развитием тардивной дискинезии, при этом ассоциации полиморфизмов генов DRD2 и DRD3 с риском возникновения тардивной дискинезии не находят [7]. В литературе имеются данные о вовлечённости в развитие поздних дискинезий генов COMT, CYP2D6, CYP1A2 и MnSOD [3].

Поздние дискинезии неоднородны по клиническим проявлениям. Поздняя дискинезия может проявляться в форме дистонии,

миоклонии, моторных и вокальных тиков, акатизии. *Поздняя дистония* – относительно редкий, но один из наиболее инвалидирующих вариантов поздней дискинезии, отличающийся от других ее форм половозрастной структурой больных, чувствительностью к лекарственным средствам, прогнозом и, вероятно, патофизиологическими механизмами [2]. Поздняя (тардивная) дистония возникает у 1,5–4% больных, принимающих нейролептики. Поздняя дистония чаще имеет фокальный или сегментарный характер. Генерализация гиперкинеза с распространением на конечности и туловище наблюдается лишь в 14% всех случаев возникновения поздней дистонии. В доступной литературе, посвящённой молекулярно-генетическим исследованиям поздней дискинезии, нам не встретились упоминания о генерализованных дистонических гиперкинезах.

В ходе проведения исследования клинико-генетических взаимосвязей у больных шизофренией был зафиксирован клинический случай возникновения редкой формы поздней лекарственной дискинезии в виде генерализованного дистонического гиперкинеза у пациентки П., находящейся на стационарном лечении в клинике психиатрии г. Саратова. Молекулярно-генетическая часть исследования проводилась в лаборатории генетики НЦПЗ РАМН. Молекулярно-генетические исследования предусматривали выделение ДНК из крови и манипуляции с ДНК (полимеразная цепная реакция, гидролиз рестриктазами, электрофорез в агарозном и полиакриламидном гелях). Был определён аллельный полиморфизм генов дофаминового рецептора D2, рецептора серотонина 5HT<sub>2A</sub>, мозгового нейротрофического фактора (BDNF). Уровень мозгового нейротрофического фактора в периферической крови был определён с помощью твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы Bender MedSystem, Австрия.

Пациентка П., 25 лет, русская, диагноз по МКБ-10 «Кататоническая шизофрения, эпизодический тип течения с нарастающим дефектом личности (F.20.21)», поступила в стационар с жалобами на разнообразные насильственные движения, насильственные гримасы.

Из анамнеза: Наследственность по нервно-психическим заболеваниям не отягощена. Раннее развитие без особенностей. Образование высшее юридическое. Последние 3 года не работает. Разведена. От брака имеет сына. Травм, операций не было. Клинически значимых перенесенных и сопутствующих заболеваний не выявлено. Не курит, алкоголь не употребляет.

В 6-летнем возрасте отмечался абортивный психотический эпизод («зарница»),

когда слышала внутри головы «хорошие и плохие голоса», принадлежавшие родителям и незнакомым людям; ничего не говорила об этом родителям, т.к. считала, что все слышат такие голоса; ощущала на себе воздействие «потусторонней силы». Манифестация заболевания в 15 лет (лето 2000 г.), когда отмечалось кататоно-гебефренное возбуждение, сменившееся кататоническим ступором с онейроидным помрачением сознания. Была госпитализирована в клинику психиатрии впервые в жизни. Получала лечение мажептилом, аминазином, пипортилом L4. Была выписана в удовлетворительном состоянии. После выписки несколько месяцев принимала леривон 30 мг на ночь, поддерживающей антипсихотической терапии не получала. Следующий приступ отмечался в 2006 году, протекал с кататоно-параноидной симптоматикой. Лечилась стационарно, получала лечение: клопиксол-акуфаз, рисперидон. Была выписана в ремиссии удовлетворительного качества на поддерживающую терапию сероквелом 600 мг/сут. В 2007 году последовал ещё один психотический эпизод, который так же протекал по кататоно-параноидному типу. Вновь была госпитализирована, получала лечение: клопиксол-акуфаз 1,0 в/м №3, затем перорально рисполепт до 6 мг/сут., циклодол до 6 мг/сут., мексидол 125 мг 3 р/сут., реланиум 0,5% – 2,0 в/м н/н. На фоне лечения отмечались экстрапирамидные побочные эффекты в виде интенционного тремора кистей рук. Достигнутый уровень ремиссии после выписки из стационара позволил пациентке удерживаться в домашних условиях, однако после окончания института не смогла устроиться на работу, практически ничего не делала по дому, развелась с мужем. Предпоследняя госпитализация в психиатрический стационар состоялась осенью 2009 года, когда наблюдался кататонический ступор с онейроидным помрачением сознания. Были проведены 5 сеансов ЭСТ, состояние купировалось, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. После выписки принимала трифтазин 10 мг в сутки вплоть до декабря 2010 года. В ноябре 2010 года стала предъявлять жалобы на разнообразные насильственные движения, насильственные гримасы, которые постепенно усиливались. Насильственные движения мешали при ходьбе, при выполнении каких-либо действий руками. С такими жалобами была госпитализирована в клинику психиатрии в январе 2011 года.

В стационаре осмотрена неврологом: Генерализованный дистонический гиперкинез, больше выраженный в руках, диффузная мышечная гипотония, постуральный гиперкинетический тремор. Рефлексы несколько оживлены. Заключение невролога:

Генерализованный дистонический гиперкинез лекарственной этиологии.

Результаты молекулярно-генетического исследования пациентки:

Ген дофаминового рецептора DRD2 – генотип CC для полиморфизма C939T;

Ген 5-HT2A – генотип TC для полиморфизма T102C;

Ген BDNF – генотип MetMet для полиморфизма Val66Met.

Периферический уровень BDNF = 3,79 пкг/мл (на момент последней госпитализации).

Генотип MetMet достаточно редко встречается в европейских популяциях. Клинические особенности больных с этим генотипом представляют особый интерес. Известно, что его присутствие влияет на свойства белка. В частности, в случае аллеля Met обнаружено снижение секреции BDNF в культурах нейронов гиппокампа [5]. Также аллель Met оказывает влияние на внутриклеточное распределение BDNF и его зависимость от деполяризации секрецию [4]. На уровне морфологии мозга у психически здоровых людей и больных шизофренией с генотипами, содержащими аллель Met, обнаружено уменьшение объемов дорсолатеральной префронтальной коры и гиппокампа, а также снижение количества серого вещества при соответствующем увеличении объема боковых желудочков мозга [6].

Обращает на себя внимание низкий периферический уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF) у пациентки (3,79 пкг/мл). Ранее в исследовании уровня BDNF у больных шизофренией было показано, что средние значения варьировали в пределах от  $103,4 \pm 16,4$  пкг/мл до  $166,3 \pm 19,9$  пкг/мл [1]. В исследовании было установлено, что низкий уровень BDNF коррелирует с большей тяжестью, длительностью заболевания и низкой эффективностью терапии. Среднее значение BDNF в группе больных шизофренией с длительностью более 10 лет равнялось  $63,4 \pm 15,6$  пкг/мл. Длительность болезни у данной пациентки на момент наблюдения составила 10,5 лет, то есть, даже с учётом длительности шизофренического процесса, периферический уровень мозгового нейротрофического фактора у описанной пациентки достаточно низкий. Сопоставив низкий уровень мозгового нейротрофического фактора с наличием генотипа MetMet для полиморфизма Val66Met гена BDNF у пациентки, можно предположить ответственность данного генотипа за низкий уровень экспрессии белка.

Таким образом, наличие генотипа MetMet у пациентки с генерализованным дистоническим гиперкинезом при шизофрении находится в соответствии в ранее опубликованными данными о том, что аллель

Met связан с повышенным риском поздних дискинезий [9]. Важно отметить, что сопоставление результатов молекулярно-генетического и биохимического анализа BDNF проведено впервые при исследовании шизофрении. Предварительные результаты указывают на перспективность исследования гена, что позволит получить информацию о его вкладе в развитие генерализованного дистонического гиперкинеза. Для подтверждения предположения необходимо провести исследование на большой выборке. Однако набор большой выборки затруднителен ввиду редкой встречаемости генерализованного дистонического гиперкинеза.

#### Список литературы

1. Колесниченко Е.В. Клинико-терапевтические аспекты дифференцированного применения нейролептиков у больных параноидной шизофренией с учётом показателей перекисного окисления липидов и мозгового нейротрофического фактора: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 25 с.
2. Шток В.Н., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению. – М: МЕДпресс-информ, 2002. – С. 16–56.
3. Bakker P. R., van Harten P. N., Van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic // *Molecular Psychiatry*. – 2008. – Vol. 13. – P. 544–56.
4. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons / Z. Y. Chen, P. D. Patel, G. Sant. et al. // *J Neurosci*. – 2004. – Vol. 24, № 18. – P. 4401–4411.
5. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function / M. Egan, M. Kojima, J. Callicott et al. // *Cell*. – 2003. – Vol. 112. – P. 25–269.
6. Association between Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Gene Polymorphism and Progressive Brain Volume Changes in Schizophrenia / B.C. Ho, N.C. Andreasen, J.D. Dawson et al. // *Am J Psychiatry*. – 2007. – Vol. 164, № 12. – P. 1890–1899.
7. Tardive dyskinesia and DRD2, DRD3, DRD4, 5-HT2A variants in schizophrenia: an association study with repeated assessment / E. Lattuada, R. Cavallaro, A. Serretti et al. // *Int. J Neuropsychopharmacol*. – 2004. – Vol. 7, № 4. – P. 489–93.
8. Lerer B., Segman R.H., Fangerau H. et al. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia. Combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D<sub>3</sub> receptor gene Ser9Gly polymorphism / B. Lerer, R.H. Segman, H. Fangerau et al. // *Neuropsychopharmacol*. – 2002. – Vol. 27. – P. 105.
9. Park S. W., Lee J. G., Kong B. G., et al. Genetic association of BDNF val66met and GSK-3beta-50T/C polymorphisms with tardive dyskinesia / S.W. Park, J.G. Lee, B.G. Kong et al. // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2009. – Vol. 63, № 4. – P. 433–9.
10. Association study of tardive dyskinesia and twelve DRD2 polymorphisms in schizophrenia patients / C. Zai, R.W. Hwang, V. De Luca et al. // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2007. – Vol. 10. – P. 1–13.

#### Рецензенты:

Хамитов Р.Р., д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань;

Чуркин А.А., д.м.н., профессор, руководитель Отдела эпидемиологических и организационных проблем психиатрии ФГУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии имени В.П. Сербского», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 04.05.2011.