



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Laura Ķevere

HIPERHOMOCISTEINĒMIJA,
METILĒNTETRAHIDROFOLĀTA
REDUKTĀZES POLIMORFISMA UN
PSIHISKO TRAUCĒJUMU SAISTĪBA
BĒRNIEM UN PUSAUDŽIEM

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – psihiatrija

Rīga, 2013. gads

Promocijas darbs izstrādāts:

Bērnu Klīniskajā universitātes slimnīcā „Gaiļezers”

Darba zinātniskais vadītājs:

Dr. med., asoc.prof. Santa Purviņa, Rīgas Stradiņa universitāte Iekšējā slimību katedra

Darba zinātniskie konsultanti:

Dr. med. prof. Raisa Andrēziņa, Rīgas Stradiņa universitāte Psihiatrijas un Narkoloģijas katedra

Dr. hab.med., prof. Mintauts Caune, Rīgas Psihiatrijas un Narkoloģijas centrs

Oficiālie recenzenti:

Dr. biol., asoc. prof., Edvīns Miklašēvičs, Rīgas Stradiņa universitāte

Dr. med., prof., Edmonds Eidemillers, Ziemeļrietumu Valsts I. Mečņikova Medicīnas universitātes Bērnu psihiatrijas, psihoterapijas un medicīniskās psiholoģijas katedra (Sanktpēterburga, Krievija)

Dr. med. asoc. prof. Vladimirs Kužņecovs, Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte

Promocijas darba aizstāvēšana notiks „2013”. gada „6”. jūnijā plkst. _____ Rīgas Stradiņa universitātes Internās medicīnas Promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, _____ auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:

www.rsu.lv

Promocijas darbs veikts ar Eiropas sociālā fonda projekta „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu



Promocijas padomes sekretārs: Dr. hab.med., profesore Līga Aberberga - Augškalne

SATURS

1.Ievads	4
1.1. Zinātniskā darba aktualitāte un novitāte	4
1.2. Zinātniskā darbā izvirzītā hipotēze.....	4
1.3. Zinātniskā darba mērķis.....	5
1.4. Zinātniskā darba mērķa sasniegšanai nepieciešamo pētījumu uzdevumi.....	5
1.5. Personīgais ieguldījums	6
2. Pētījuma materiāls un metodes	7
2.1. Pētījuma materiāls	7
2.2. Pētījuma metodes	9
2.2.1. Homocisteīna koncentrācijas noteikšana asins plazmā.....	10
2.2.2. C677T SNP noteikšana.....	11
2.2.3. Pacientu psihiskā stāvokļa novērtēšana.....	12
2.3. Pētījumā iegūto datu statistiskā apstrāde	12
3. Darbā iegūtie rezultāti	14
4. Diskusija par darbā iegūtiem rezultātiem	25
5. Secinājumi	33
6. Praktiskās rekomendācijas	34
7. Autora publikācijas un ziņojumi	35
7.1. Raksti recenzējamās izdevumos un medicīnas periodikā	35
7.2. Zinātnisko konferenču tēzes par promocijas darba tēmu	35
7.3. Ziņojumi kongresos un konferencēs	38
8. Literatūras saraksts	41

1. IEVADS

1.1. Zinātniskā darba aktualitāte un novitāte

2010. gadā Latvijā pirmreizēji invaliditāte tika atzīta 163 bērniem ar psihiskiem un uzvedības traucējumiem [1].

Joprojām nav zināmi precīzi šizofrēniju izraisošie faktori, tāpēc pastāv uzskats par saslimšanas multifaktoriālo ģenēzi [2].

Saslimšanas etioloģijas izpratni var nodrošināt tikai pilnveidojot slimību rašanās cēloņu izpēti [3;4].

Pēdējo 5-6 gadu laikā ir veikti pētījumi un parādījušies dati par iespējamo Hcy lomu šizofrēnijas un afektīvo traucējumu patoģenēzē. Dotos Hcy vielmaiņas traucējumus bieži pavada arī vairāku vitamīnu (B_6 , B_{12} , folijskābe) koncentrācijas izmaiņas asins serumā.

Saistībā ar Hcy tiek pētīta arī plazmas B_{12} vitamīna un folijskābes koncentrācija, jo tiem piemīt spēja būtiski pazemināt Hcy līmeni [5;6;7].

Balstoties uz iepriekš minēto, ir aktuāli noteikt, kuru psihisko saslimšanu gadījumā ir vērojamas Hcy līmeņa izmaiņas asins plazmā; vai tā koncentrācijas izmaiņas ir atkarīgas no saslimšanas klīniskās ainas (kādi sindromi vai sindromu kompleksi raksturīgi pacientiem ar paaugstinātu Hcy līmeni) un gaitas īpatnībām (slimība progresē, ir remisija vai arī nepārtraukta progredienta norise).

1.2. Zinātniskā darbā izvirzītā hipotēze

Hipotēze – ja pacients, kurš ir gēna *MTHFR* mutācijas C677T nesējs heterozigotiskā formā saslimst ar šizofrēnijas spektra traucējumiem, tiem ir tendence noritēt klīniski smagāk, ar izteiktu afektīvo piesātinājumu.

Nākotnē tas varētu ļaut daudz precīzāk prognozēt saslimšanas formu un noteikt prognozi.

1.3. Zinātniskā darba mērķis

Darba mērķis ir iegūt informāciju par Hcy līmeni, *MTHFR* gēna C677T (rs1801133) polimorfismu, kā arī T alēles sastopamības biežumu bērniem un pusaudžiem ar šizofrēnijas spektra traucējumiem, kā arī ar afektīviem traucējumiem. Tāpat arī noteikt korelāciju starp Hcy līmeni un augstākminētajiem traucējumiem un Hcy līmeņa izmaiņām atkarībā no klīniskā stāvokļa pārmaiņām.

1.4. Zinātniskā darba mērķa sasniegšanai nepieciešamie pētījumu uzdevumi

Darba mērķa sasniegšanai nepieciešams veikt sekojošus darba uzdevumus:

1. Noteikt folijskābes un B12 vitamīna līmeņus asins serumā klīnikas pacientiem ar šizofrēnijas spektra traucējumiem, kā arī pacientiem ar afektīviem traucējumiem un kontroles grupai.
2. Noteikt Hcy līmeni pētījumā iekļautajiem pacientiem un kontroles grupai, kā arī noteikt korelāciju starp pētāmajām grupām un Hcy līmeni.
3. Noteikt korelāciju starp Hcy līmeni un šizofrēnijas spektra traucējumiem, ņemot vērā to klīnisko formu, simptomu izteiktības pakāpi un afektu.
4. Noteikt korelāciju starp Hcy līmeni un afektīvo traucējumu spektra saslimšanām.

5. Izpētīt *MTHFR* gēna C677T polimorfismu un T alēles sastopamības biežumu pētījumā iekļautajiem pacientiem un kontroles grupai.
6. Noteikt korelāciju starp Hcy līmeni asinīs, pacientu diagnozi un *MTHFR* gēna C677T polimorfismu.
7. Noteikt Hcy līmeņa izmaiņas saistībā ar pacientu klīniskās ainas izmaiņām.
8. Izvērtēt terapijā lietoto medikamentu (antipsihotiskie, antidepresīvie, garastāvokļa stabilizatori) ietekmi uz Hcy līmeni, atkārtoti nosakot Hcy līmeni asins serumā.

1.5. Personīgais ieguldījums

Literatūras analīze, pētījuma dizaina izstrādāšana un saskaņošana Rīgas Stradiņa Universitātes Ētikas komitejā, pacientu ārstēšana, asins paraugu vākšana, pacientu klīniskā stāvokļa novērtēšana ar diagnostisko skalu palīdzību, iegūto rezultātu analīze, publikāciju, tēžu un promocijas darba rakstīšana.

2. PĒTĪJUMA MATERIĀLS UN METODES

2.1. Pētījuma materiāls

Pētījumā tika secīgi iekļauti 118 no 170 VSIA BKUS Bērnu psihiatrijas klīnikā 7. bērnu psihiatrijas nodaļā esošajiem slimniekiem ar šizofrēnijas spektra traucējumiem (šizofrēnija, šizoafektīvi traucējumi, šizotipiski traucējumi), kā arī pacienti ar afektīviem traucējumiem (depresijas epizode, rekurenti depresīvi traucējumi; bipolāri afektīvi traucējumi - jaukta afektīva epizode), kas noritēja ar vai bez trauksmes, kuri laika posmā no 2007. gada 1. novembra līdz 2011. gada 31. janvārim ārstējās BKUS 7. nodaļā. Pacienti tika atlasīti pēc to diagnozes (saskaņā ar SSK-10 angl. *Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research*) [8] un pašreizējās saslimšanas klīniskās ainās, neatkarīgi no dzimuma. Tāpat pētījumā tika iekļauti 94 kontroles grupas pacienti – psihiski veseli. Kontroles grupas pacienti tika ņemti no pirmsskolas izglītības iestādes (34 bērni), 26 bērni bija no sākumskolas, bet vēl 34 bērni no pamatskolas un vidusskolas klasēm. Pacienti tika izvēlēti vecuma robežās no 3-18 gadiem. Plašais vecuma diapazons tika izvēlēts tāpēc, ka pārsvarā mazo bērnu vecāki piekrita tam, ka viņu bērniem tiek veiktas asins bioķīmijas un ģenētiskās analīzes. Pusaudžu grupā skaitliski daudz vairāk vecāki un arī paši pusaudži nepiekrita klīnisko analīžu veikšanai, domājams, ka tas saistīts ar sabiedrībā pastāvošo stigmatu - bailēm, ka prognostiski varētu noteikt kādu iespējamu ģenētisku vai psihisku saslimšanu.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar smagām somatiskām patoloģijām (nieru mazspēja, glikokortikoīdu lietošana), pacienti ar pierādītām ģenētiskām saslimšanām, nelīdzestīgi pacienti, kā arī tādā gadījumā, ja nepilngadīgā vecāki vai aizbildņi nepiekrita bērna iekļaušanai pētījumā.

Pētījumā iekļauto pacientu ārstējošā ārsta nozīmētā terapijas shēma netika mainīta. Medikamenti bija nozīmēti saskaņā ar reģistrētām indikācijām un dozēšanas principiem, kā arī izvērtētas tika gan iespējamās kontrindikācijas, gan blakusparādības.

Pētījumā šizofrēnijas spektra traucējumu pacienti tika iedalīti 3 grupās, atkarībā no pašreizējās diagnozes – ņemot vērā saslimšanas klīniskās ainas un gaitas īpatnības: 1. nepārtraukti noritoša paranoīdā šizofrēnija (20 pacienti); 2. epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija ar progredientu gaitu (šubveidīga) un šizoafektīvi traucējumi (40 pacienti); 3. vienkāršā šizofrēnija un šizotipiski traucējumi (29 pacienti). Ceturtajā grupā (28 pacienti) tika iekļauti pacienti ar afektīviem traucējumiem. Afektīvie traucējumi sīkāk tika dalīti - depresīvie traucējumi un rekurenti depresīvi traucējumi ar vai bez trauksmes, bipolāri afektīvi traucējumi, jaukts afektīvs stāvoklis.

Pētījumā iekļauto pacientu demogrāfiskie dati atainoti 2.1. tabulā

Pētījumā iekļauto pacientu demogrāfiskie dati

	Šizofrēnijas spektra traucējumi	Afektīvie traucējumi	Kontroles grupa
Dzimums			
• zēni	50 (61%)	6 (20%)	54 (57%)
• meitenes	32 (39%)	16 (80%)	40 (43%)
Vecums (gados)			
• 3-7	0	0	34 (36%)
• 7-12	12 (15%)	5 (23%)	26 (28%)
• 12-15	23 (28%)	6 (27%)	12 (13%)
• 15-18	47 (57%)	11 (50%)	22 (23%)
Izglītības līmenis			
• pamatskola	39 (48%)	14 (64%)	35 (37%)
• vidusskola	26 (32%)	5 (23%)	19 (20%)
• speciālā skola	17 (20%)	3 (13%)	0
• nav mācījies	0	0	40 (43%)
Invaliditāte	24 (29%)	1 (4%)	0
Saslimšanas ilgums (gados)			
• 1	37 (45%)	11 (50%)	0
• 2-3	24 (29%)	8 (36%)	0
• >3	21 (26%)	3 (14%)	0
• Nav saslimšanas	0	0	94 (100%)

2.2. Pētījuma metodes

Pacientu dati tika reģistrēti speciāli šim mērķim izveidotās anketās, kurās iekļauta informācija par ģimenes anamnēzi, bērna augšanu un attīstību līdz saslimšanas sākumam, slimības sākumu, tās norisi un īpatnībām, par visām iepriekš saņemtajām ārstēšanas metodēm un to rezultātiem, kā arī pašreiz stacionārā saņemto ārstēšanu un tās efektivitāti.

Visas analīzes tika ņemtas agri no rīta tukšā dūšā.

Pacientu izmeklēšana tika veikta dinamikā - gan atkārtoti izvērtējot psihisko veselības stāvokli, gan laboratoriskos izmeklējumus.

B₁₂ vitamīna un folijskābes līmenis asins serumā tika noteikts NMS laboratorijā, izmantojot imūnhemiluminiscences metodi / Immulite 2000.

Hcy līmenis asins serumā tika noteikts RSU iekšējgo slimību katedras zinātniski - pētnieciskā laboratorijā.

2.2.1. Homocisteīna koncentrācijas noteikšana asins plazmā

Aprīkojums un parametri: Augstas efektivitātes šķidruma hromatogrāfs Shimadzu LC-20 Prominence, Fluorimetriskais detektors RF-10AxL.

Detekcijas diapazons - EX: 385 nm, EM: 515 nm. Analīzes noteikšanas laiks - 5 min. Mobilās fāzes plūsmas ātrums - 1,3 ml/min. Kolonnas temperatūra - 25o C.

Chromsystems GmbH komerciālais reaģentu kits un metodika:

1. Plazmas parauga 100 µl pievieno 25 µl iekšējo standartu un 25 µl redukcijas reaģentu.
2. Samaisa vorteks rotatorā 2 sek un pēc tam 5 min inkubē istabas temperatūrā.
3. Pievieno 100 µl precipitācijas reaģentu.
4. Samaisa vorteks rotatorā 30 sek.
5. Centrifugē 9000 apgr. 5 min.
6. Jaunā mēģenē 50 µl supernatanta pievieno 100 µl derivatizācijas reaģentu un viegli sakrata.
7. Inkubē 55o C temperatūrā 10 min.
8. 20 µl mikstūras ievada AEŠH paraugu panelī.

2.2.2. C677T SNP noteikšana

Ģenētiskās analīzes tika veiktas RSU cilvēka molekulārās ģenētikas zinātniskajā laboratorijā.

DNS izdalīts no venozajām asinīm (ar EDTA konservantu) ar standarta fenola/ hloroforma metodi [9].

C667T (rs1801133) polimorfisms *MTHFR* gēnā tika analizēts, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju un tai sekojošu restrikcijas fragmenta garuma polimorfismu (PCR-RFLP) analīzi, pēc protokola, kas iepriekš aprakstīts [10].

PCR tika veikta 20mkl kopējā tilpumā: 2 μ l 10X Taq *Buffer with* $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 1,6 μ l 25mM MgCl_2 , 0,5 μ l 10mM dNTP, 0,5 μ l 10 pmol sintētisko oligonukleotīdu (secība norādīta tabulā 2.3.) un 2.5 U rekombinanta Taq polimerāze, pievienojot 1 mkl DNS parauga (koncentrācija 50ng/mkl). Visi reaģenti no Fermentas (Lietuva), sintētisko oligonukleotīdu no MWG (Vācija).

PCR reakcijas veikšanai, tika izmantots automātiskais termociklers (Tprofessional Thermocycler (Biometra), Vācija), izmantojot sekojošu programmu – 95°C 3 min; 30 cikli 94°C, 65°C, 72°C katrs posms ilga 1 min; viens cikls 72°C 10 min un 4°C reakcijas pārtraukšana.

PCR reakcijas rezultātā tika iegūts 198 bp garš produkts, kas satur polimorfisma specifisko saitu. Lai saits tiktu atpazīts tika veikta restrikcija: 4mkl PCR produktam pievienots restrikcijas maisījums (1mkl restriktāzes buferis, 0.75 μ l ddH₂O, 0.25 μ l *Hinf*I restriktāze (Fermentas, Lietuva)). Maisījums uz 12 stundām tika ievietots 37°C. Restriktāze *Hinf*I hidrolizē restrikcijas saitu, ja PCR produktā ir notikusi citozīna un timīna nomainīšana un veido fragmentus. 176bp un 22bp garus. Lai analizētu iegūto restrikcijas produktus, paraugi tika analizēti 6% poliakrilamīda gela elektroforēzē, pēc tam to krāsojot ar etīdija bromīdu.

Lai pārbaudītu, vai iegūtie genotipēšanas rezultāti ir patiesi – tika veikta tiešā sekvenēšana (ABI Prism 300 ģenētiskais analizators, lietojot *Big Dye* v.3.1. reaģentus (*Applied Biosystems*)) 10 paraugiem no katras genotipu grupas ar vienu no sintētiskiem nukleotīdiem. Visos gadījumos iegūtais rezultāts sakrita ar iegūto pēc restrikcijas [11].

2.2.3. Pacientu psihiskā stāvokļa novērtēšana

Pacientu klīniskais stāvoklis un tā izmaiņas tika vērtēts ar diagnostisko skalu palīdzību. Diagnostisko skalu vērtējums tika izteikts punktos, kuru summa atbilda noteiktai klīniskā stāvokļa smaguma pakāpei. Šizofrēnijas un šizofrēnijas spektra traucējumu gadījumā izmantoju BPRS (*Brief psychiatric rating scale*) un HAM-A (*Hamilton anxiety scale*). BPRS skala sniedz informāciju par šizofrēnijai un šizofrēnijas spektra traucējumiem raksturīgajiem pozitīvajiem un negatīvajiem simptomiem [12]. HAM-A skala, savukārt, atspoguļo pacientu trauksmes līmeni [13]. Pacienti ar afektīvajiem traucējumiem klīniskā stāvokļa raksturošanai izmantojumu HAM-D (*Hamilton depression scale*) [14], bet trauksmes līmeņa noteikšanai – HAM-A skalu. (Diagnostiskās skalas skat. pielikumā).

2.3. Pētījumā iegūto datu statistiskā apstrāde

Pētījuma ietvaros iegūtie dati fiksēti speciāli izstrādātā pētījuma protokolā, kā arī elektroniskā datu bāzē.

Grupu raksturošanai lietotas vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes. Atkarībā no mainīgā lieluma veida aprēķināts vidējais aritmētiskais un izkliedes intervāls, kā arī mediāna. Fišera precīzais tests un hī kvadrāta tests izmantots grupu salīdzinājumam.

Spīrmana korelācijas koeficients (r) izmantots korelācijas analīzei.

ANOVA (Analysis of Variance) testi izmantoti, lai vērtētu asociāciju starp kvantitatīvajiem mainīgajiem (Hcy, B₁₂, folijskābe) un genotipiem pētījumā iekļautajām pacientu grupām.

T tests izmantots, lai noteiktu, vai starp divu izlašu aritmētiskajiem vidējiem pastāv statistiski nozīmīgas atšķirības.

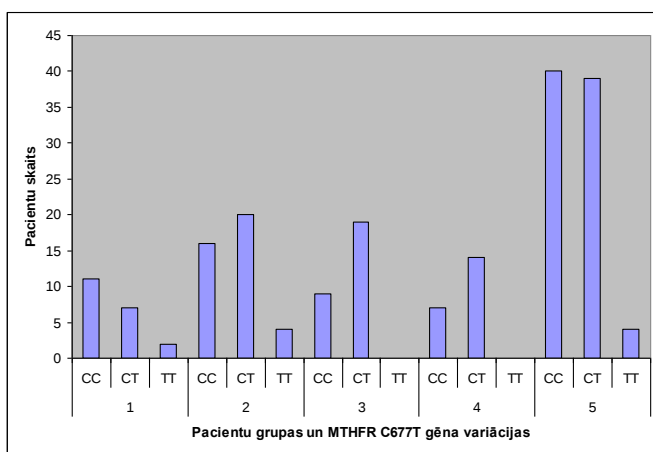
P vērtība, kas mazāka par $p < 0,05$, uzskatīta par statistiski nozīmīgu.

Statistiskie dati apstrādāti, izmantojot programmatūras paketi SPSS (angl. *Statistical package for the social sciences*, SPSS Inc., Chicago, IL) versija 13.0, 2004.

3. DARBĀ IEGŪTIE REZULTĀTI

B₁₂ vitamīna un folijskābes līmenis bija normas robežās visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem.

Molekulārā analīzē ar DNS palīdzību tika atrasti 84 cilvēki ar CC genotipu, 100 cilvēki ar CT genotipu un 10 ar TT genotipu. Netika novērota neviena genotipa biežāka sastopamība kādā no esošajām pacientu grupām ($p < 0,01$) (3.1. attēls).



3.1. attēls. MTHFR 677C → T polimorfisma sadalījums pa pacientu grupām

Diagnožu kodi:

- 1 – Paranoīda šizofrēnija – nepārtrauktas norises
- 2 – Paranoīda šizofrēnija – epizodiska un šizoafektīvi traucējumi
- 3 – Vienkāršā šizofrēnija un šizotipiskie traucējumi
- 4 – Depresīva epizode, rekurenti depresīvi traucējumi, bipolāri afektīvi traucējumi
- 5 – Kontroles grupa (veseli)

Retākās alēles T biežums pacientu grupā ir 0,29, bet kontroles grupā 0,24.

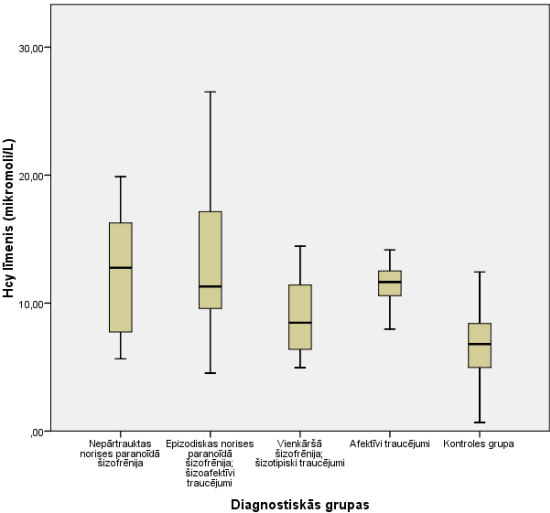
Hcy līmeņa korelācija diagnostisko grupu un kontroles grupas pacientiem attēlota 3.1. tabulā.

3.1. tabula

Hcy līmeņa korelācija diagnostisko grupu un kontroles grupas pacientiem

Diagnoze \ Kontrolgrupa	r	p
Šizofrēnijas spektra traucējumi	-0,46	<0,01
Nepārtraukti noritoša paranoīdā šizofrēnija	-0,58	<0,01
Epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija un šizoafektīvi traucējumi	-0,53	<0,01
Vienkāršā šizofrēnija un šizotipiski traucējumi	-0,19	<0,01
Pacienti ar afektīvo traucējumu spektra saslimšanām	-0,45	<0,01

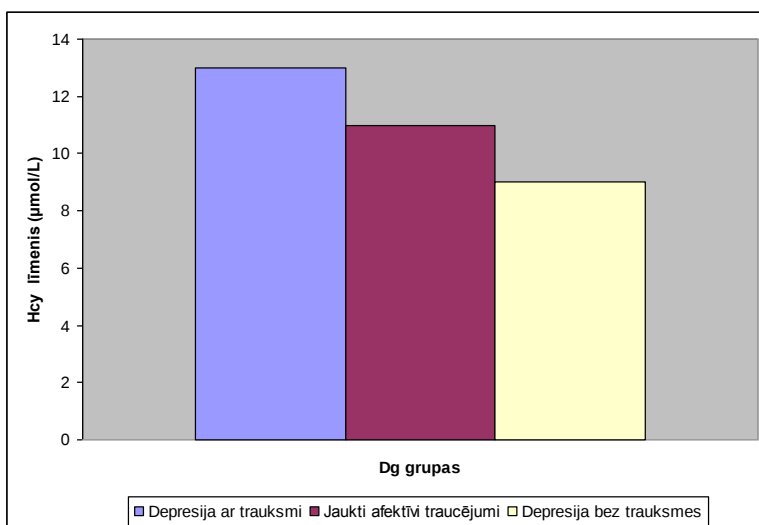
Pētījumā iekļautiem pacientiem Hcy līmenis asins plazmā redzams 3.2. attēlā.



3.2. attēls. Vidējais Hcy līmenis (µmol/L) pacientiem ar šizofrēnijas spektra un afektīvo traucējumu spektra saslimšanām

Augstāks Hcy līmenis ir vērojams pacientiem ar smagāku šizofrēnijas saslimšanas gaitu (nepārtrauktas norises paranoīdā šizofrēnija ($12,76 \pm 5,25 \mu\text{mol/L}$), epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija un šizoafektīvie traucējumi ($11,30 \pm 7,75 \mu\text{mol/L}$) ($r = -0,56$; $p < 0,01$). Pacientiem ar vienkāršo šizofrēniju un šizotipiskiem traucējumiem Hcy līmenis bija $8,47 \pm 3,26 \mu\text{mol/L}$.

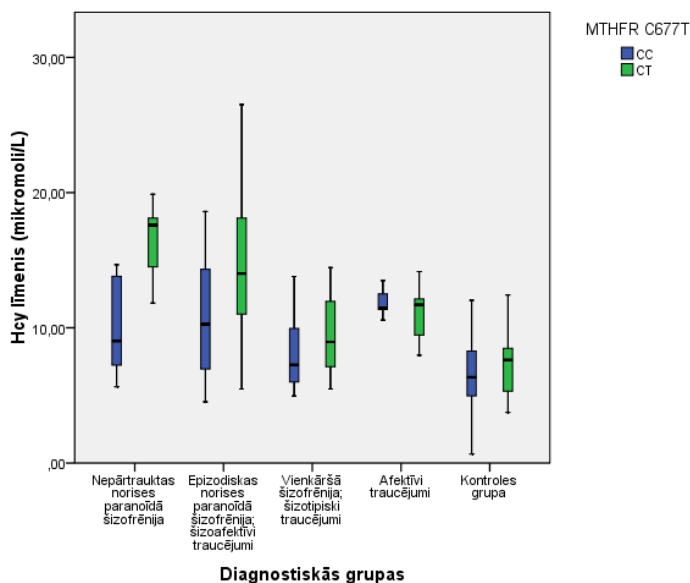
Afektīvo traucējumu grupā pacienti tika sadalīti 3 apakšgrupās, atkarībā no klīniskās simptomātikas (3.3. attēls).



3.3. attēls. Hcy līmenis pacientiem ar afektīviem traucējumiem

Divu pirmo diagnostisko grupu (nepārtrauktas norises paranoīdā šizofrēnija un epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija, šizoafektīvi traucējumi) pacientiem Hcy līmeni ietekmē *MTHFR* gēna variantu esamība. Pacientiem ar CT genotipu Hcy līmenis ir būtiski augstāks, nekā pacientiem ar

CC genotipu. Pārējās pētāmajās grupās Hcy līmeņa izmaiņas atkarībā no genotipa netika konstatētas (3.4. attēls).



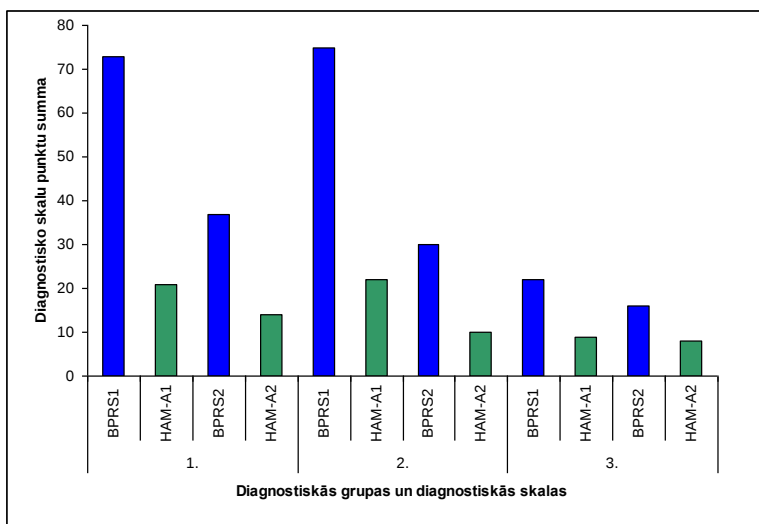
3.4. attēls. Vidējais Hcy līmenis (μmol/L) pacientiem ar šizofrēnijas spektra un afektīvo traucējumu spektra saslimšanām, atkarībā no *MTHFR* C677T polimorfisma

Kā redzams attēlā (3.4. attēls), vidējo Hcy līmeņu atšķirība ir acīmredzama 1. un 2. grupas ietvaros, pārējām šī vidējo līmeņu atšķirība neizskatās būtiska, bet, ņemot vērā datu izkliedi, jāpārbauda hipotēze par vidējo Hcy līmeņu vienādību diagnosticēm atkarībā no CC un CT genotipiem.

Hipotēzes pārbaudei tiek izmantots t-tests, jo izlases apakšgrupu apjomi ir nelieli un dažādi.

Testu rezultāti parāda, ka vidējo vērtību atšķirība ir statistiski nozīmīga atkarībā no CC un CT tikai 1. un 2. diagnostiskās grupas gadījumā (attiecīgi $p < 0,001$ un $p < 0,028$). 3., 4. diagnozei un kontroles grupai vidējo Hcy līmeņu starpība atkarībā no CC un CT nav statistiski nozīmīga (attiecīgi $p < 0,28$ un $p < 0,43$).

3.5. attēlā ir atspoguļota šizofrēnijas un šizofrēnijas spektra saslimšanu pacientu novērtēšana pēc diagnostiskajām skalām.

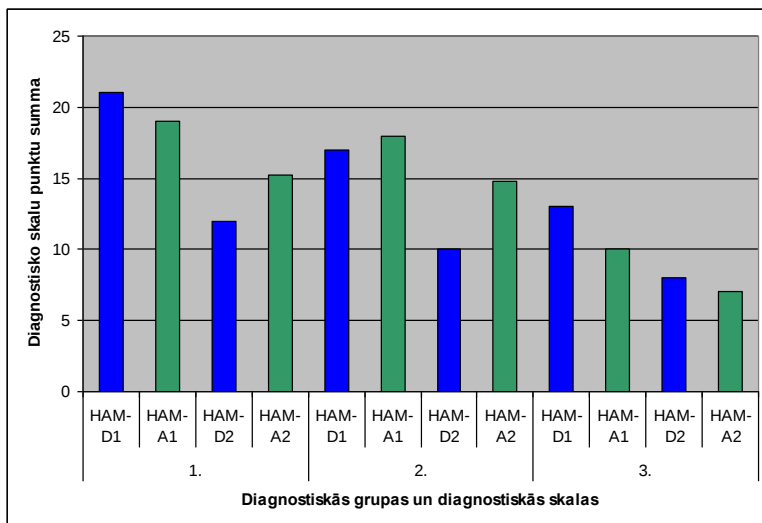


3.5. attēls. Diagnostisko skalu rādītāji pacientiem ar šizofrēnijas spektra saslimšanām

Diagnožu kodi:

- 1 – Paranoīda šizofrēnija – nepārtrauktas norises
- 2 – Paranoīda šizofrēnija – epizodiska ar reziduālām parādībām un šizoafektīvi traucējumi
- 3 – Vienkāršā šizofrēnija un šizotipiskie traucējumi
- BPRS-1 – iestādoties stacionārā
- BPRS-2 – izrakstoties no stacionāra
- HAMA-1 – iestādoties stacionārā
- HAMA-2 – izrakstoties no stacionāra
- Hcy-1 – Hcy līmenis ($\mu\text{mol/L}$) iestādoties stacionārā
- Hcy-2 – Hcy līmenis ($\mu\text{mol/L}$) izrakstoties no stacionāra

3.6. attēlā ir atspoguļota pacientu grupa ar afektīvo traucējumu spektra saslimšanām. Pēc Hamiltona depresijas skalas mērīta depresijas saslimšanas izteiktības / smaguma pakāpe, bet pacientu trauksmes līmenis noteikts ar Hamiltona trauksmes skalas palīdzību.



3.6. attēls. Skalu rādītāji pacientiem ar afektīvo traucējumu spektra saslimšanām

1. Depresija ar trauksmi
2. Jaukti afektīvi traucējumi
3. Depresija bez trauksmes

HAM-D1 –HAM-D pirms terapijas uzsākšanas

HAM-A1- HAM-A pirms terapijas uzsākšanas

HAM-D2 –HAM-D pēc ārstēšanas

HAM-A2 - HAM-A pēc ārstēšanas

Pēc dotās tabulas (3.2. tabula) ir redzams, ka Hcy līmenis ir augstāks pirmo divu šizofrēnijas diagnostisko grupu pacientiem, kuriem ir CT genotips. Šīm pacientu grupām bija vērojami arī augstāki diagnostisko skalu rādītāji, kas

norāda to, ka šo grupu pacientiem šizofrēnijas saslimšana norit smagāk, bija izteikti augstāki arī Hamiltona trauksmes skalas rādītāji, kas norāda, ka saslimšana noris ar izteiktu afektīvo piesātinājumu, trauksmi.

Šizofrēnijas pacientiem ar CC genotipu diagnostisko skalu un Hcy līmeņa rādītāji bija būtiski zemāki.

3.2. tabula

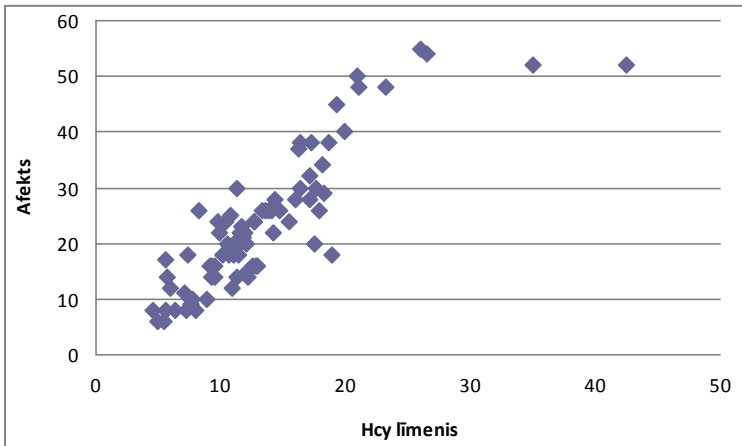
Vidējais Hcy līmenis ($\mu\text{mol/L}$), *MTHFR* C677T gēna polimorfisms un diagnostisko skalu vērtības pacientiem ar šizofrēnijas spektra un afektīvo traucējumu spektra saslimšanām

Diagnostiskā grupa	Genotips	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	BPRS	HAM-A
1	CC	9,03	40	12
	CT	17,6	90	28
2	CC	10,27	45	14
	CT	14,01	86	26
3	CC	7,26	20	10
	CT	8,96	28	12
4	CC	11,47	-----	18
	CT	11,71	-----	19
5	CC	6,35	-----	-----
	CT	7,62	-----	-----

Kā redzams 3.7. attēlā – ir analizēta Hcy līmeņa saistība ar afekta izteiktības pakāpi, kas noteikta pēc Hamiltona trauksmes skalas šizofrēnijas pacientiem. Šeit ir divi kvalitātes kritērijiem neatbilstoši novērojumi, kurus tālāk neanalizējam. Rezultātā no sākotnējās izlases ar 81 novērojumu paliek 79 novērojumi.

Grafiski redzams, ka sakarība starp Hcy līmeni un afektu ir pozitīva, tas nozīmē, ka varam izvirzīt hipotēzi, ka pie augstāka Hcy līmeņa afekta līmenis ir augstāks. Lai pārbaudītu šīs sakarības ciešumu tiek veikta korelācijas analīze.

Pēc dotā attēla (attēls 3.7.) var secināt, ka pacientiem, kuriem izteiktāks afektīvais piesātinājums (īpaši trauksmes līmenis), kas mērīts pēc HAM-A skalas, konstatēts arī augstāks Hcy līmenis.



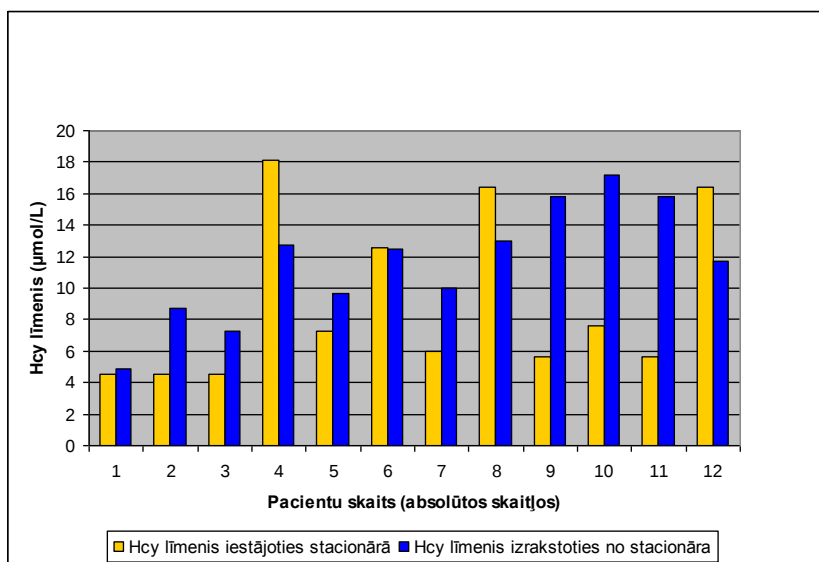
3.7. attēls. Vidējais Hcy līmenis ($\mu\text{mol/L}$) un afekta līmenis (pēc HAM-A – punktu skaits) diagnostisko grupu pacientiem

Korelācijas analīze apstiprina iepriekš izvirzīto hipotēzi. Sakarība starp Hcy līmeni un afekta līmeni ir ļoti cieša (korelācijas koeficients ir 89%), un šī sakarība ir vienādi vērsta.

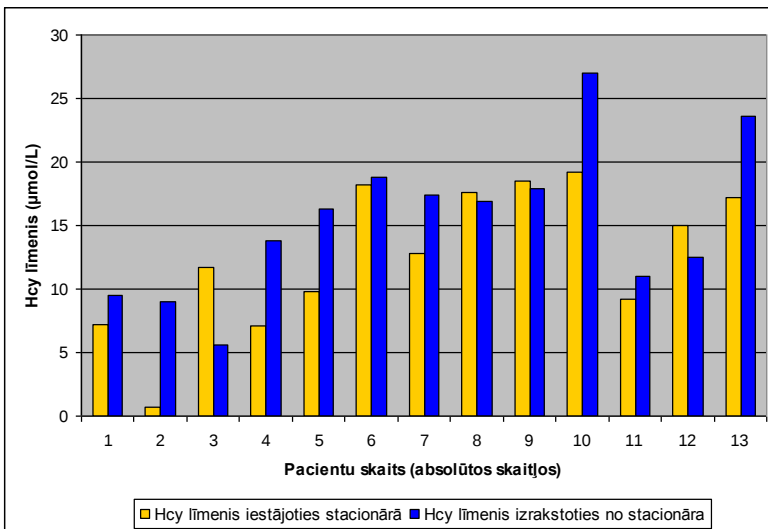
Dinamikā Hcy līmenis tika noteikts 43 pacientiem. No iegūtajiem rezultātiem var secināt, ka Hcy līmenis dinamikā nedaudz paaugstinās praktiski visu diagnostisko grupu pacientiem. Tikai kontroles grupā vērojams, ka Hcy līmenis ir nemainīgs. Visvairāk Hcy līmenis paaugstinās 1. diagnostiskajā grupā. To var skaidrot ar šīs grupas pacientu klīniskās ainas un terapijas specifiku. Pacientiem saslimšana norit smagi, paasinājumi ir ilgstoši, remisijas nepilnas. Pacienti saņem masīvu, kombinētu psihofarmakoterapiju gan

stacionārā, gan ambulatori. Domājams, ka šis apstāklis arī ir tas, kas nosaka Hcy līmeņa pieaugumu dinamikā.

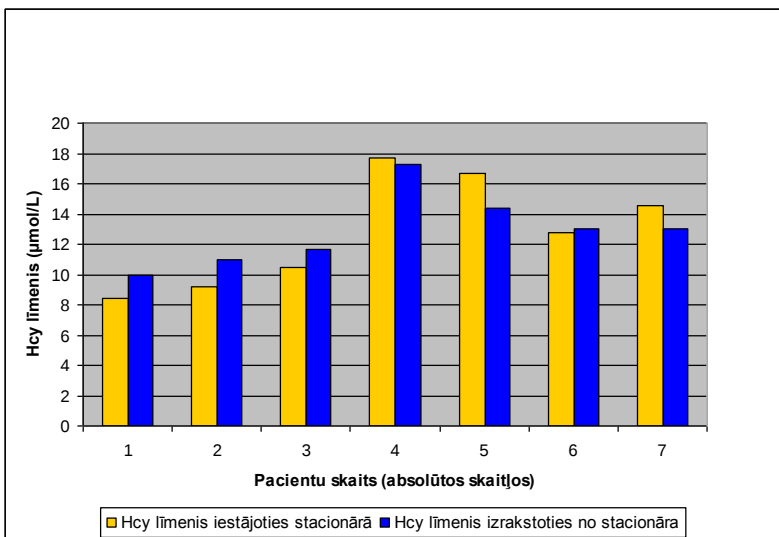
Sekojošos attēlos (3.8.-3.11. attēli) ir atspoguļota Hcy līmeņa izmaiņas dinamikā, veicot atkārtotas analīzes. Pirmo reizi Hcy līmenis tiek noteikts, iestājoties stacionārā, pirms medikamentozās terapijas uzsākšanas. Otro reizi tā līmenis tiek noteikts pēc ārstēšanas kursa, kad pacients no stacionāra tiek izrakstīts.



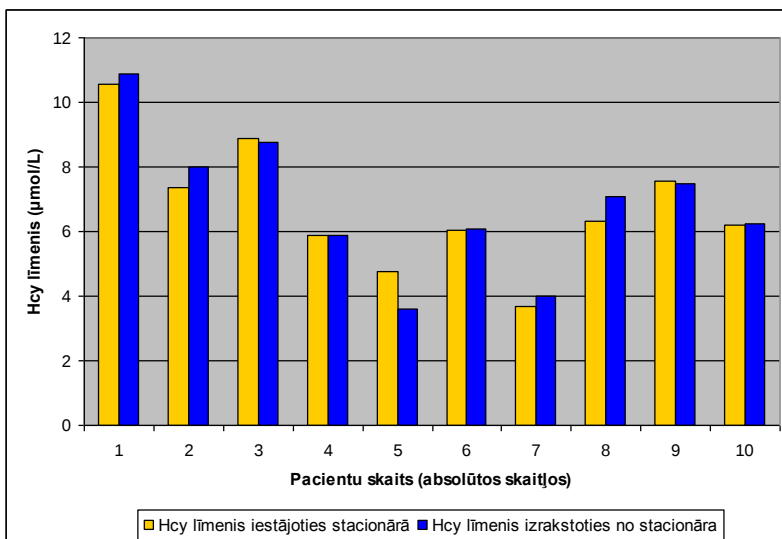
3.8. attēls. Hcy līmeņa ($\mu\text{mol/L}$), izmaiņas pacientiem, kuri saņem atipisko neiroleptisko līdzekļu monoterapiju



3.9. attēls. Hcy līmeņa (μmol/L), izmaiņas pacientiem, kuri saņem psihotropo līdzekļu politerapiju un / vai ir terapijas rezistence



3.10. attēls. Hcy līmeņa (μmol/L) izmaiņas pacientiem, kuri saņem antidepresīvo medikamentu monoterapiju



3.11. attēls. Hcy līmeņa (μmol/L) izmaiņas pacientiem, kuri medikamentozo terapiju nesaņem

4. DISKUSIJA PAR DARBĀ IEGŪTIEM REZULTĀTIEM

Joprojām šizofrēnijas un šizofrēnijas spektra traucējumu diagnostika ir problemātiska, jo nepastāv specifiski laboratoriski izmeklējumi, lai tos diagnosticētu. Šizofrēnijas diagnostikai vienmēr vispirms balstās uz klīniskajām pazīmēm - specifiskajiem negatīvajiem simptomiem: autisms, emocionāls blāvums, aktivitātes mazināšanos, savdabīgas domāšanas izmaiņas. Izšķirošais kritērijs visu šizofrēnijas formu gadījumā ir dinamikas kritērijs, kas raksturojas ar progresējošu gaitu un kvalitatīvi jaunu simptomu parādīšanos, to psihopatoloģiskā diapazona paplašināšanos un ar augstāk minēto negatīvo simptomu pieaugumu [15].

Tiek pētīti dažādi bioloģiskie marķieri, meklējot jaunas, daudz drošākas šizofrēnijas saslimšanu apstiprinošas analīzes, izmeklējumus. Kā viens no šādiem marķieriem tiek minēts arī Hcy.

Pētījuma mērķis bija noskaidrot Hcy lomu šizofrēnijas spektra traucējumu gadījumā, kā arī noteikt medikamentu ietekmi uz Hcy līmeņa izmaiņām.

Latvijā pirmo reizi ir veikts pētījums bērnu psihiatrijā par šizofrēnijas un afektīvo traucējumu spektra saslimšanu iespējamo etioloģiju, saslimšanas gaitu un prognozi.

Pagaidām vēl praktiski nav pētījumu par hiperhomocisteinēmiju saistībā ar psihiskiem traucējumiem bērnu psihiatrijā. Ir atsevišķi pētījumi ar skaitliski nelielām pacientu grupām par Hcy līmeņa saistību ar šizofrēnijas saslimšanu pusaudžiem (vecumā no 14-21 gadiem). Tika konstatēts, ka Hcy līmenis ir augstāks šizofrēnijas pacientu grupā, nekā kontrolgrupā. Bet šī sakarība bija vērojama gandrīz tikai attiecībā uz zēniem [16].

Līdz šim aprakstītajos pētījumos norādīts, ka paaugstinātu Hcy līmeni biežāk vēro sievietēm ar depresiju vai BAT, bet vīriešiem ar šizofrēniju [17]. Pētījumā konstatēja, ka Hcy līmenis ir paaugstināts vienādi BAT un šizofrēnijas gadījumā. Zināms, ka no psihiskajiem traucējumiem sievietēm biežāk vērojami garastāvokļa un trauksmes saslimšanas, bet vīriešiem, biežāk nekā sievietēm, sastopama šizofrēnijas vai šizofrēnijas spektra traucējumi / saslimšanas. Šis fakts vedina domāt, ka Hcy nav specifisks šizofrēnijas vai afektīvo traucējumu marķieris, bet gan vispārējs psihisko traucējumu marķieris.

Tāpēc pētījumā iekļāvām gan pacientus ar šizofrēniju, gan depresīviem traucējumiem. Ir pierādīts, ka daudzas bioloģiskas atradnes šizofrēnijai un garastāvokļa traucējumiem ir līdzīgas. Taču saslimšanas klīniskā aina, gaita un terapija būtiski atšķiras.

Literatūrā ir atrodams, ka augsts Hcy līmenis gados jauniem šizofrēnijas pacientiem vīriešiem varētu būt saistīts ar šīs saslimšanas patofizioloģiskajiem aspektiem. Piemēram, ir zināms, ka šizofrēnijas sākums vīriešiem ir agrīnākā vecumā nekā sievietēm. Tāpat ir pierādīts, ka šizofrēnijas saslimšanai ir tendence kļūt hroniskākai, ja vīrietis saslimis agrīnā dzīves laikā. Kā arī ir aprakstīts, ka homocisteīna līmenis ir augstāks tiem, kuriem šizofrēnijas saslimšana izpētes brīdī progresē (vai ir sākusies nesen) [18;19;20].

Veiktajā pētījumā šizofrēnijas pacientu grupā pārsvarā bija zēni (61%) (zēniem ir raksturīga saslimšana ar šizofrēniju pusaudžu vecumā, meitenēm – tuvāk pilngadībai un pēc 20 gadu vecuma sasniegšanas), taču afektīvo traucējumu spektra diagnostiskajā grupā vairumā bija meitenes (80%) (sievietes ar afektīviem traucējumiem slimo biežāk).

Salīdzinot Hcy līmeni zēniem un meitenēm, atšķirība netika atrasta.

Līdz šim pasaulē veiktajos pētījumos nav atspoguļota informācija par dažādo šizofrēnijas vai afektīvo traucējumu nozoloģiskām grupām, kurās tieši novērotu Hcy līmeņa būtisku paaugstinājumu. Tāpat, nosakot Hcy līmeni, tā

koncentrācija asins plazmā netika analizēta saistībā ar saslimšanas gaitu, prognozi un pacientu invalidizācijas pakāpi.

Pārsvarā visi pētījumi tika veikti gados jaunu šizofrēnijas un afektīvo traucējumu pacientu grupās, kā arī tiem pacientiem, kuriem saslimšana sākusies salīdzinoši nesen, lielākai pacientu daļai tā bija pirmā vai otrā hospitalizācijas reize. Pārliecinoši augstāks Hcy līmenis tikai konstatēts gados jaunu vīriešu grupās, gan slimojošiem ar šizofrēnijas, gan afektīvo traucējumu spektra saslimšanām.

Tai pašā laikā šobrīd vēl ir maz informācijas par trauksmes saistību ar paaugstinātu Hcy līmeni. Līdz šim veiktajos pētījumos nav analizēta trauksmes un Hcy līmeņa mijiedarbība un savstarpējā saistība.

Pēc Hcy līmeņa atšķirībām starp veiktā pētījuma pacientu diagnostiskajām grupām, jādomā, ka tā līmenis atkarīgs no saslimšanas klīniskām īpatnībām. Hcy līmenis ir augstāks tiem šizofrēnijas pacientiem, kuriem saslimšanas sākums ir akūts, raksturojas ar afektīvu piesātinājumu un smagāku vispārējo psihisko un somatisko stāvokli. Tādas diagnostiskās grupas bija pacienti ar nepārtrauktas norises paranoīdo šizofrēniju, kur vidējais Hcy līmenis bija $12,76 \pm 5,25 \mu\text{mol/L}$ un epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija un šizoafektīvie traucējumi, kur vidējais Hcy līmenis asins plazmā bija $11,30 \pm 7,75 \mu\text{mol/L}$. Paaugstināto Hcy līmeni saslimšanas saasināšanās laikā, kā arī smago šizofrēnijas formu gadījumā varētu saistīt ar stresu, kas pastāv akūtas psihozes stāvoklī un tādā veidā izraisa dažādas neirodeģeneratīvas ietekmes un klīnisku pasliktināšanos.

Pašlaik vēl nav pierādīts mehānisms, kā ir saistāms paaugstināts Hcy līmenis ar psihiskām saslimšanām. Ir aprakstīts, ka Hcy rada vaskulārus bojājumus, līdz ar to ietekmē CNS asinsapgādi un tāda veidā rodas CNS attīstības un funkciju traucējumi [21].

Iespējams, ka subklīniskais folijskābes un B₁₂ vitamīna deficīts grūtniecības laikā rada lielāku iespēju, ka bērnam dzīves laikā attīstīsies šizofrēnija [22].

Taču ir ziņas arī par citu mehānismu, kad neiroleģeneratīvu procesu rezultātā vēro smadzeņu šūnu sarūkšanu un bojāeju, kas izraisa šūnu membrānas caurlaidības palielināšanos, un Hcy pastiprināti nonāk šūnstarpu telpā. Tai pašā laikā audos ir vērojams arī reparācijas process, kas noris ar pastiprinātām metilēšanas reakcijām. Tā rezultātā pastiprināti veidojas Hcy [23]. Augstāk aprakstīto procesu gadījumos par paaugstinātu Hcy līmeni var runāt kā par patoloģiska stāvokļa marķieri, nevis kā par saslimšanas etioloģisko faktoru [24].

Ir aprakstīts arī vēl cits mehānisms, kad homocisteīnam un homocisteīnskābei piemīt spēja paaugstināt intracelulārā kalcija jonu līmeni un aktīvo skābekļa savienojumu daudzumu žurku smadzenītēs, līdzīgi kā NMDA (N – metil – D – aspartāt skābe). Tas rosina pārāgru šūnu bojāeju. Šie darbības mehānismi ir pamatā Hcy un tā derivātu neirotoksiskai ietekmei [25]. Tādā veidā izskaidro metabolās un toksiskās encefalopātijas, kā arī šizofrēnijas saslimšanas gadījumā esošo smadzeņu šūnu bojājumu. Kā rāda pētījumi, paaugstināta Hcy līmeņa rezultātā audos tiek radīts stresa stāvoklis, kam seko hemoencefāliskās barjeras caurlaidības palielināšanās neirotoksiskām vielām [26;27]. Šī procesa rezultātā novēro klīniskās simptomātikas pasliktināšanos, neiroleģeneratīvus procesus, saslimšanas gaitai ir tendence kļūt hroniskākai.

Ar šizofrēniju slimojošām sievietēm, kurām novēroja labāku atbildes reakciju uz ārstēšanu, biežāk konstatēja T alēli [28]. Tas liek domāt, ka, iespējams, ir arī kādas ģenētiskās izmaiņas, kas būtu raksturīgākas ar šizofrēniju slimojošiem vīriešiem. Biežāk bija sastopams CT genotips, taču arī šeit netika konstatēta dotā genotipa būtiska dominēšana kādā no diagnostiskajām grupām. Padziļināti analizējot šizofrēnijas pacientus, gan ar CT, gan CC genotipu, tika konstatēts, ka ir vērojamas atšķirības saslimšanas

klīniskās ainas un gaitas norisē pacientiem ar atšķirīgiem *MTHFR* C677T genotipiem. Pacientiem, kuriem *MTHFR* gēna C677T polimorfisms ir heterozigotiskā formā, vērojama smagāka saslimšanas norise – biežāk raksturīgas „smagās” šizofrēnijas formas (nepārtrauktas norises vai epizodiskas norises ar progresējošu gaitu), saslimšana noris ar smagāku vispārējo pacienta stāvokli (gan somatisko, gan psihisko). Pacientiem raksturīgāka ilgāka atrašanās stacionārā, polifarmakoterapija. Šajā ziņā pētījuma dati nesaskanēja ar literatūru, kur T alēles esamība tiek saistīta ar pozitīvāku atbildes reakciju uz medikamentozo terapiju. Pēc *MTHFR* gēna C677T mutācijas heterozigotiskiem pacientiem biežāk tika vērota terapijas rezistence, viņi saņēma lielākas medikamentu devas nekā pacienti ar CC genotipu. Pacientiem ar CT genotipu biežāk tika arī konstatētas medikamentu blaknes (kardioloģiskās – QTc intervāla izmaiņas, endokrīnās, kā arī ekstrapiramidālās sistēmas blaknes). Tas zināmā mērā sasaucās ar Izraēlā veiktu pētījumu, kur tika novēroti jauni vīrieši (zem 50 gadu vecuma), slimojoši ar šizofrēniju vai šizoafektīviem traucējumiem, kuriem bija tardīvie kustību traucējumus (tardīvā diskinēzija un parkinsonisms), kas ir neiroleptisko līdzekļu blaknes. Tika konstatēts, ka pacientu grupā, kurā novēroja tardīvos kustību traucējumus, bija vērojams arī paaugstināts homocisteīna līmenis asinīs. Tas liek domāt, ka, iespējams, paaugstināts homocisteīna līmenis varētu būt saistāms ar risku terapijas rezultātā rasties tardīviem kustību traucējumiem [29].

Pašlaik nav iespējams precīzi pateikt, kas izraisa blakņu biežāku sastopamību pacientiem ar CT genotipu – pastiprināta jutība, lielākas medikamentu devas, vai abu šo faktoru summa. Taču varam secināt, ka pacientiem ar CT genotipu medikamenti jānozīmē uzmanīgāk, nepieciešams arī rūpīgi sekot pacientu somatiskajam stāvoklim, lai iespējamās medikamentu blaknes laikus atklātu un ārstētu.

Ir aprakstīts, ka pastāv iespējama saistība starp gēnu, kurš ir atbildīgs par Hcy vielmaiņas traucējumiem un pozitīvu atbildes reakciju uz neiroleptisko medikamentu lietošanu.

Kanādā veica pētījumu, kur analizēja šizofrēnijas pacientu atbildes reakcijas uz konvencionālo neiroleptisko līdzekļu terapiju un saslimšanas remisijas rādītājus ar šizofrēnijas pacientu grupu, kur novēroja slimības terapijas rezistentās formas un „sliktas” remisijas; kā arī salīdzināja ar veselu cilvēku kontrolgrupu. Tika novērots, ka grupā ar labu atbildes reakciju uz konvencionālo neiroleptisko līdzekļu terapiju vairāk bija sievietes; labāki saslimšanas rādītāji ilgākā laika periodā, „labākas” remisijas; daudz biežāk konstatēja traucētu dopamīnu neirotransmisiju [30]. Pastāv uzskats, ka neiroleptiskie medikamenti bieži palīdz reducēt simptomu intensitāti, bet būtiski nesaīsina psihotisko epizodi [31].

Kāda cita pētījuma rezultāti liecina, ka ja *MTHFR* gēna mutācijas ir iesaistītas šizofrēnijas patoģenēzē, tad saslimšanai ir raksturīga ātra un noturīga pozitīva atbildes reakcija uz tipisko neiroleptisko līdzekļu terapiju un / vai labu ilglaicīgo saslimšanas prognozi, labvēlīgu terapeitisko rezultātu. Tika arī konstatēts, ka pacientiem, kuri labi reaģēja uz konvencionālo neiroleptisko līdzekļu terapiju, novēroja vismaz vienu saslimšanas recidīvu, gadījumā, kad neiroleptisko līdzekļu devu sāka mazināt vai arī tos pavisam atcēla [32].

Atkārtotās Hcy līmeņa noteikšanas analīzēs raksturīgs, ka Hcy līmenis dinamikā paaugstinājās pacientiem, kuriem bija nepārtrauktas norises paranoīdā šizofrēnija ($r = 0,82$; $p < 0,01$). Pārējās diagnostiskajās grupās korelācija starp pacientu diagnozi un Hcy līmeņa pieaugumu nebija tik cieša. Domāju, ka dotās izmaiņas saistāmas ar sekojošiem faktoriem. Pirmkārt, tas varētu liecināt, ka izmaiņas molekulārajā līmenī turpinās, neatkarīgi no tā, ka klīniskā aina uzlabojās un stabilizējās. Līdz ar to var secināt, ka pacientiem nozīmētā medikamentozā terapija ir tikai simptomātiska – tā mazina pastāvošos simptomus, bet neiedarbojās uz neirodeģeneratīvo procesu, to neapstādina.

Otrkārt, iespējams, nozīme ir pacientiem nozīmētajai medikamentozajai terapijai, kura nepārtrauktas norises paranoīdās šizofrēnijas pacientiem ir kompleksa, sastāv no vairākiem antipsihotiskajiem medikamentiem, korektoriem, garastāvokļa stabilizatoriem.

Līdz šim veiktajos pētījumos nav atspoguļoti arī dati par psihisko traucējumu terapijā pielietoto ietekmi uz Hcy līmeni. Kaut gan ir zināmi dati par epilepsijas pacientiem, kuri terapijā saņēma valproātu grupas antikonvulsīvos līdzekļus, kā rezultātā tika konstatēta Hcy līmeņa paaugstināšanās.

Ir pierādīts, ka daudzi antikonvulsanti pazemina asins plazmas folijskābes līmeni un tā rezultātā gandrīz pusei pacientu, kuri terapijā saņem antikonvulsantus ir salīdzinoši augsts Hcy līmenis un līdz ar to palielinās vaskulāro saslimšanu attīstības risks [33;34].

Taču veiktajā pētījumā iekļautiem pacientiem netika konstatēts augstāks Hcy līmenis, ja terapijā tika nozīmēta valproiskābe, tāpat normāls bija arī folijskābes, B₆ un B₁₂ vitamīna līmenis asins serumā.

Pēc *pilot* pētījuma rezultātiem, kur salīdzināja Hcy līmeni šizofrēnijas pacientiem un veseliem indivīdiem ar zemu un normālu folijskābes līmeni var secināt, ka šizofrēnijas pacientiem ar zemu folijskābes līmeni, Hcy līmenis bija augstāks nekā veseliem indivīdiem ar zemu folijskābes līmeni. Bet grupā ar normālu folijskābes līmeni tas neatšķīrās. Pētījuma dati apstiprināja hipotēzi, ka folijskābes jutīgais defekts Hcy metabolismā dažos gadījumos veicina šizofrēnijas attīstību [35].

Tāpēc nākotnē vairāk uzmanības jāvērs izpētei, cik lielā mērā B₆ un B₁₂ vitamīnu, folijskābes un trimetilglicīna lietošana terapijā varētu mainīt tādu saslimšanu kā šizofrēnija un garastāvokļa traucējumi gaitu [36]. Iespējams, ka doto vitamīnu papildus nozīmēšana spētu novērst kārtējo saslimšanas paasinājumu vai arī likt tām noritēt klīniski vieglākos veidos.

Ir aprakstīts klīniskais gadījums par gados jaunu šizofrēnijas pacientu, kuram bija būtiski paaugstināta seruma Hcy koncentrācija. Terapijā, papildus neiroleptiskajiem medikamentiem, tika nozīmētas B₁₂ vitamīna injekcijas un tika novērota pacienta stāvokļa uzlabošanās, bet pēc terapijas beigām ar vitamīnu preparātiem – klīniskā aina no jauna saasinājās [37].

Pētījumā ar depresīviem pacientiem tika konstatēts, ka atbilde uz antidepresīvo terapiju ir sliktāka, ja ir zems folijskābes līmenis asinīs un, lai uzlabotu klīnisko stāvokli, tika rekomendēts papildus medikamentozajai terapijai nozīmēt arī folijskābi [38].

Iespējams, ka papildus terapija ar šiem vitamīniem ikdienā spētu mazināt šizofrēnijas pasliktināšanos daudziem pacientiem [16;39]. Pētījumos, kur šizofrēnijas pacientiem (ar būtiski paaugstinātu Hcy līmeni) nozīmēja vitamīnu terapiju (12 nedēļas pacienti saņēma terapijā 2 mg folijskābi, 400 µg B₁₂ vitamīnu un 25 mg B₆ vitamīnu), pēc kāda laika novēroja homocisteīna līmeņa mazināšanos, kā arī novēroja šizofrēnijas simptomātikas reducēšanos [40].

5. SECINĀJUMI

1. Kvantitatīvās B₁₂ folijskābes analīzes uzrādīja, ka gan pētījumu grupās, gan atbilstošajās kontroles grupās bērniem un pusaudžiem, minēto vitamīnu koncentrācijas ir normas robežās.
2. Konstatēta korelācija starp nepārtrauktas norises paranoīdo šizofrēniju un epizodiskas norises paranoīdo šizofrēniju, šizoafektīviem traucējumiem un Hcy līmeni (attiecīgi $r = 0,58$ un $r = 0,53$; $p < 0,01$). Tai pat laikā starp vienkāršo šizofrēniju un šizotipiskajiem traucējumiem, no vienas puses, un paaugstinātu Hcy līmeni, no otras puses, korelācija netika atrasta ($r = 0,19$; $p < 0,01$).
3. Starp paaugstinātu Hcy līmeni un afektīvajiem traucējumiem pastāv korelācija ($r = 0,45$; $p < 0,01$), bet tā ir salīdzinoši mazāka nekā šizofrēnijas spektra saslimšanām.
4. Gadījumos, kad šizofrēnijas norise ir smagāka un ir vērojams būtisks afektīvs piesātinājums, konstatēts arī augstāks Hcy līmenis.
5. Nepārtrauktas un epizodiskas norises paranoīdās šizofrēnijas, kā arī šizoafektīvo traucējumu gadījumā Hcy līmenis ir augstāks pie nosacījuma, ka pacientam ir *MTHFR* C677T gēna CT genotips.
6. *MTHFR* gēna CT genotipa gadījumā nepārtrauktas un epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija, kā arī šizoafektīvie traucējumi noris klīniski smagāk.
7. Netika atrasta *MTHFR* gēna C677T TT genotipa prevalence kādā no pētāmajām grupām, T alēles biežums pacientu grupā bija 0,29, bet kontroles grupā 0,24.
8. Hcy līmeņa pieaugumu dinamikā uz doto brīdi nav iespējams izskaidrot. Pieaugums varētu būt saistāms ar saslimšanas procesu, kas turpinās, un/ vai saņemto medikamentozo terapiju.

6. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

Klīniskajā praksē rekomendējams noteikt Hcy līmeni, kā arī *MTHFR* C677T gēna polimorfismu un Hcy līmeni ietekmējošo vitamīnu koncentrāciju (folijskābe, B grupas vitamīni) pacientiem ar šizofrēnijas spektra saslimšanām un garastāvokļa traucējumiem. Vitamīnu līmenis jānosaka katrus 3-5 gadus, jo izmaiņas diētā un / vai medikamentozā ārstēšana var izraisīt to deficītu.

Ja kādam no pacientiem tiek konstatēts *MTHFR* gēna C677T CT genotips – būtu nepieciešams daudz rūpīgāk izvērtēt nozīmējamo medikamentozo terapiju, sekot līdzī iespējamām terapijas blakusparādībām (tardīvā diskinēzija, tremors). Jāņem vērā, ka šiem pacientiem pastāv paaugstināts risks attīstīties vēl kādai citai, ar paaugstinātu Hcy līmeni saistītai, saslimšanai. Šeit kā būtiskākās būtu jāmin sirds – asinsvadu saslimšanas (miokarda infarkts, insults).

Tāpat būtu vēlams turpināt uzsākto pētījumu, iesaistot lielāku pacientu skaitu, lai noteiktu, vai pastāv kāda genotipa prevalence kādā no diagnostiskajām grupām, kā arī analizēt saņemtās medikamentozās terapijas ietekmi (konkrēti medikamenti un to devas) un Hcy līmeni šizofrēnijas pacientiem.

7. AUTORA PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI

7.2. Raksti recenzējamos izdevumos un medicīnas periodikā

1. L. Keverē, S. Purvina, D. Bauze et al. „Homocysteine and MTHFR C677T polymorphism in children and adolescents with psychotic and mood disorders” raksts pieņemts publicēšanai Nordic Journal of Psychiatry 05.04.2013.
2. L. Keverē, S. Purvina, D. Bauze et al. „Elevated serum levels of homocysteine as an early prognostic factor of psychiatric disorders in children and adolescents," Schizophrenia Research and Treatment 2012; 2012:373261 Published Online 2012 October 2. doi:10.1155/2012/373261
3. L. Keverē, S. Purvina, D. Bauze et al. “Hyperhomocysteinemia in children and adolescents with psychotic and mood disorders”. Bridging Eastern and Western Psychiatry”. 2009; 7: (2): 23-30.
4. L. Keverē, S. Purvina, D. Bauze et al. “Hiperhomocisteinēmija kā riska faktors un marķieris psihiatrisko slimību norisē”, RSU zinātniskie raksti 2008. p.345-249.
5. L. Keverē, S. Purvina, D. Bauze et al. “The link between hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T polymorphism in children and adolescents with psychotic disorders”. 2011. gada RSU zinātnisko rakstu krājums. P.166-170.

7.2. Zinātnisko konferenču tēzes par promocijas darba tēmu

1. L. Kevere, S. Purviņa, D. Bauze et al. "The link between hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase 677 C→T polymorphism and psychiatric disorders in children and adolescents" Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence. IACAPAP 2012 20th World Congress – Paris. 2012; 60: (5): 227.
2. L. Kevere, S. Purviņa, D. Bauze et al. "MTHFR gēna polimorfisms un homocisteīna līmeņa atšķirības bērniem un pusaudžiem ar šizofrēnijas spektra saslimšanām", RSU 2012. gada zinātniskās konferences tēzes, p. 232.
3. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. "Hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T polymorphism and psychiatric disorders in children". European Neuropsychopharmacology. 2012; 22: (1): 64-65.
4. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. "Influence of homocysteine on psychiatric disorders". 2011. 10th World Congress of Biological Psychiatry. P-14-007.
5. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. „Hyperhomocysteinemia in children and adolescents with psychotic and mood disorders” „2nd Young Psychiatrists Network Meeting”, Riga, Latvia: April 6-8 2011,abstract book p. 39-40.
6. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al "Elevated level of homocystein for children and adolescents with psychotic and mood disorders". European Neuropsychopharmacology. 2011; 21: (2): 169-170.
7. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. " Children and adolescents with psychotic and mood disorders and level of homocysteine" Chinese medical Journal 2010; 123: (2): 41-42.

8. L. Ķevere, S. Purviņa, D. Bauze, M. Zeibārts, A. Riževs, M. Caune, I. Purviņš, R. Andrēziņa. "Paaugstināts homocisteīna līmenis bērniem un pusaudžiem ar psihotiskiem un afektīviem traucējumiem." RSU 2011. gada zinātniskās konferences tēzes, p. 191.
9. L. Ķevere, S. Purviņa, D. Bauze u.c. „Hiperhomocisteinēmija bērniem un pusaudžiem ar šizofrēnijas spektra un afektīviem traucējumiem.” RSU 2010. gada zinātniskās konferences tēzes, Rīga, RSU, 2010; 243.
10. S. Purvina, L. Kevere, D. Bauze et al. „Hyperhomocysteinemia in children and adolescents with psychotic and mood disorders” European Psychiatry The journal of the European Psychiatric Association Abstracts on CD-Rom. 2010; 25: (1): PW01-191.
11. S. Purvina, L. Kevere, D. Bauze et al. “The link between Hyperhomocysteinemia and psychotic disorders in childhood and adolescents”. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2009; 259: (1): 99.
12. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. „Hyperhomocysteinemia and individuality of psychotic disorders in childhood and adolescents”. European College of Neuropsychopharmacology. The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2009; 19: (3): 506.
13. L. Ķevere, S. Purviņa, D. Bauze, M. Zeibārts, A. Riževs, M. Caune, I. Purviņš, R. Andrēziņa. „Homocisteīna līmeņa asinīs saistība ar šizofrēnijas norises gaitu un tās klīniskām izpausmēm.” RSU 2009. gada zinātniskā konference. RSU 2009. gada zinātniskās konferences tēzes 75. lpp.
14. D. Bauze, L. Piekuse, B. Lāce, L. Ķevere, S. Purviņa, M. Zeibārts, A. Riževs. „Homocisteīna līmeņa atkarība no MTHFR C677T polimorfisma Latvijas populācijā.” RSU 2009. gada zinātniskā konference. RSU 2009. gada zinātniskās konferences tēzes 117.lpp.

15. Laura Ķevere, Santa Purviņa, Daiga Bauze, Mārcis Zeibārts, Arnis Riževs, Indulis Purviņš. Hiperhomocisteinēmija bērnu psihiatrijas klīnikā. RSU 2008. gada zinātniskās konferences tēzes.
16. L. Ķevere, S. Purviņa, D. Bauze u.c. „MTHFR gēna polimorfisms un homocisteīna līmeņa atšķirības bērniem un pusaudžiem ar šizofrēnijas spektra saslimšanām” RSU 2012. gada zinātniskās konferences tēzes.

7.3. Ziņojumi kongresos un konferencēs

1. L. Ķevere, S. Purviņa, D. Bauze et al. “The link between hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase 677 C→T polymorphism and psychiatric disorders in children and adolescents” Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence. IACAPAP 2012 20th World Congress – Paris. (stenda referāts).
2. L. Ķevere, S. Purviņa, D. Bauze et al. ”MTHFR gēna polimorfisms un homocisteīna līmeņa atšķirības bērniem un pusaudžiem ar šizofrēnijas spektra saslimšanām”, RSU 2012. gada zinātniskā konference (mutisks ziņojums).
3. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. “Hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T polymorphism and psychiatric disorders in children”. Congress of European Neuropsychopharmacology. Marth 2012. (stenda referāts).
4. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. “Influence of homocysteine on psychiatric disorders”. 2011. 10th World Congress of Biological Psychiatry. (stenda referāts).
5. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al „Hyperhomocysteinemia in children and adolescents with psychotic and mood disorders” „2nd

- Young Psychiatrists Network Meeting”, Riga, Latvia: April 6-8 2011. (mutisks ziņojums).
6. L. Keverē, S. Purvina, D. Bauze et al “Elevated level of homocystein for children and adolescents with psychotic and mood disorders”. Congress of European Neuropsychopharmacology. April 2011. (stenda referāts).
 7. L. Keverē, S. Purvina, D. Bauze et al. “ Children and adolescents with psychotic and mood disorders and level of homocysteine” IACAPAP 2010 19th World Congress – Beijing. (mutisks ziņojums).
 8. L. Keverē, S. Purvina, D. Bauze, M. Zeibārts, A. Riževs, M. Caune, I. Purviņš, R. Andrēziņa. “Paaugstināts homocisteīna līmenis bērniem un pusaudžiem ar psihotiskiem un afektīviem traucējumiem. ” RSU 2011. gada zinātniskā konference. (stenda referāts).
 9. L. Keverē, S. Purvina, D. Bauze u.c. „Hiperhomocisteinēmija bērniem un pusaudžiem ar šizofrēnijas spektra un afektīviem traucējumiem.” RSU 2010. gada zinātniskā konference. (stenda referāts).
 10. S. Purvina, L. Keverē, D. Bauze et al. „Hyperhomocysteinemia in children and adolescents with psychotic and mood disorders” Congress of European Psychiatric Association. 2010. (stenda referāts).
 11. S. Purvina, L. Keverē, D. Bauze et al. “The link between Hyperhomocysteinemia and psychotic disorders in childhood and adolescents”. Congress of European Psychiatric association 2009. (stenda referāts).
 12. L. Keverē, S. Purvina, D. Bauze et al. „Hyperhomocysteinemia and individuality of psychotic disorders in childhood and adolescents”. European congress of Neuropsychopharmacology. 2009. (stenda referāts).
 13. L. Keverē, S. Purvina, D. Bauze, M. Zeibārts, A. Riževs, M. Caune, I. Purviņš, R. Andrēziņa. „Homocisteīna līmeņa asinīs saistība ar

šizofrēnijas norises gaitu un tās klīniskām izpausmēm.” RSU 2009. gada zinātniskā konference. (stenda referāts).

14. D. Bauze, L. Piekuse, B. Lāce, L. Ķevere, S. Purviņa, M. Zeibārts, A. Riževs. „Homocisteīna līmeņa atkarība no MTHFR C677T polimorfisma Latvijas populācijā.” RSU 2009. gada zinātniskā konference. (stenda referāts).
15. Laura Ķevere, Santa Purviņa, Daiga Bauze, Mārcis Zeibārts, Arnis Riževs, Indulis Purviņš. „Hiperhomocisteinēmija bērnu psihiatrijas klīnikā”. RSU 2008. gada zinātniskā konference. (stenda referāts).
16. L. Ķevere, S. Purviņa, D. Bauze u.c. „MTHFR gēna polimorfisms un homocisteīna līmeņa atšķirības bērniem un pusaudžiem ar šizofrēnijas spektra saslimšanām” RSU 2012. gada zinātniskā konference (stenda referāts).

8. LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Latvijas Republikas veselības ministrija. Sabiedrības Veselības aģentūra. Psihiskās veselības aprūpe Latvijā 2010. Statistikas gadagrāmata. Rīga, 2011; (10):45-47.
2. Sadock BJ, Sadock VA. Synopsis of psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins. 2007; (10): 467-526.
3. Saddock B, Saddock V. Kaplan and Sadock`s Comprehensive Textbook of Psychiatry Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005; 1330-1395.
4. Abdolmakely HM, Thiagalingam S, et al. Genetics and epigenetics in major psychiatric disorders: dilemmas, achievements, applications, and future scope. (Review). American Journal of Pharmacogenomics 2005;5: 149-160.
5. Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinated by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. American Journal of Chemistry, 1992; 55: 131-138.
6. Cole MG, Prchal JF. Low serum vitamin B12 in Alzheimer- type dementia. Age Ageing. 1989; 105.
7. Classidy F, Ritchie JC, Carroll BJ. Elevated Homocysteine and Reduced Folate Levels in Bipolar Patients Treated with Valproic Acid. 2007;43:47-52.
8. ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research. World health organization. Geneva. 1993.
9. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta- synthase deficiency. American Journal of Human Genetics. 1985; 37: 1-4.

10. Ausubel I, Frederick M. In: Current protocols in molecular biology. New York, USA, 1987;1: 201-223.
11. Marinho C, Alho I, Ardu D, et al. GST M1/T1 and MTHFR polymorphisms as risk factors for hypertension. Biochemical and Biophysical Research Communications 2007; 353: 344–350.
12. Woerner MF, Manuzza S & Kane JM. Anchoring the BPRS: An aid to improved reliability. Psychopharmacology Bulletin, 1988;24: 112-117.
13. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. British Journal of Medical Psychology 32:50-55, 195.
14. Hamilton M. A rating scale for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1960; 23: 56-62.
15. Nevo GA, Meged S, Sela BA. Homocysteine levels in adolescent schizophrenia patients. European Neuropsychopharmacology. 2006;16 (8): 588-591.
16. Levin J, Stahl Z, Sela BA, et al. Elevated Homocysteine Levels in Young Male Patients With Schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2002; 159: 1790-1792.
17. Levine J, Sela BA., Osher Y., Belmaker RH. Elevated homocysteine levels in euthymic bipolar disorders patients showing functional deterioration. Bipolar Disorder, 2004; 6(1): 82-86.
18. Жариков НМ., Тюльпин ЮГ. Психиатрия. Москва. 2009; 724-727.
19. de Bree A, Verschuren WM, Blom HJ, et al. Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65 y. American Journal of Clinical Nutrition. 2001; 73: 1027-1033.
20. Levine J, Sela BA, Osher Y, Belmaker RH. High homocysteine serum levels in young male schizophrenia bipolar patients and in an animal

- model. Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, 2005; 29(7): 1181-1191.
21. Laura J. Ninger. Homocysteine as a Risk Factor for Disease. Life Extension Magazine, 2006 October; http://www.lef.org/magazine/mag2006/oct2006_report_risk_01.htm.
 22. Bolander – Gouaille C, Bottiglieri T. Homocysteine. Related vitamins and neuropsychiatric disorders. Second edition. France: Springer – Verlag 2007;15-29.
 23. MakhroAV, Bulygina ER, Boldyrev AA. Effects of homocysteine and homocysteine acid on cerebellar granule cells. Neurochemical Journal. 2007; 1 (2): 127-132.
 24. Lipton SA, Kim WK, Choi YB, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. [Proceedings of the National Academy of Sciences](#) USA, 1997; 94: 5923-5928.
 25. Friedman A, Kaufer D, Shemer J, et al. Pyridostigmine brain penetration under stress enhances neuronal excitability and induces immediate transcriptional response. National Medicine. 1996; 2: 1382-1385.
 26. Wjatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. Schizophr Bull. 1991; 17: 325-351.
 27. Lerner V, Miodownik C, Kapsan A, et al. High serum homocysteine levels in young male schizophrenic and schizoaffective patients with tardive parkinsonism and/or tardive dyskinesia. The Journal of clinical psychiatry. 2005, vol.66, No. 12, p. 1558-1566.
 28. Krause KH, Bonjour JP, Berlit P, et al. Effect of long time treatment with antiepileptic drugs on vitamin status. Drug and Nutrient Interaction. 1988; 5: 317-343.

29. Kishi T, Fujita N, Eguchi T, et al. Mechanism of reduction of serum folate by antiepileptic drugs during prolonged therapy. *Journal of Neurological Sciences*, 1997; 147: 109-112.
30. Ono H, Sakamoto A, Eguchi T, et al. Plasma total homocysteine concentrations in epileptics taking anticonvulsants. *Metabolism*. 1997; 46: 959-962.
31. Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, et al. Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsy*. 1999; 40: 345-350.
32. Susser E, Brown AS, Klonowski E, et al. Schizophrenia and impaired homocysteine metabolism: a possible association. *Biological Psychiatry*, 1998; 44: 141-143.
33. Muntjewerff JW, Kahn RS, Blom HJ. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. 2006; 11(2): 143-149.
34. Regland B, Johansson BV, Gottfries CG, et al. Homocystinemia and schizophrenia as a case of methylation deficiency. *Journal of Neural Transmission*, 1994; 98: 143-152.
35. Walter JH, Wraith JE, White FJ, et al. Strategies for the treatment of cystathionine b-synthase deficiency: the experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. *European Journal of Pediatrics*, 1998; 157: (2): 71-76.
36. Fava M, Borus JS, Alpert JE, et al. Folate, vitamin B-12, and homocysteine in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2002; 154: 426-428.
37. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, et al. Folate, vitamin B12. and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 1998; 55: 1449-1455.

38. Spence JK, Howard VJ, Chambles LE, et al. Vitamin intervention for stroke prevention (VISP) trial: rationale and design. *Neuroepidemiology*. 2001; 20: 16-25.
39. Levine J, Stahl Z, Sela BA, et al. Homocysteine- reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biological Psychiatry*. 2006; 60(3): 265-269.
40. Regland B, Johansson BV, Gottfries CG, et al. Homocystinemia and schizophrenia as a case of methylation deficiency. *Journal of Neural Transmission*, 1994; 98: 143-152.