

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.89-008.465-036

СКУГАРЕВСКАЯ
Марина Михайловна

СИНДРОМ РИСКА ПЕРВОГО ПСИХОЗА
(КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.06 – психиатрия

Минск 2016

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Кирпиченко Андрей Александрович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Лазюк Геннадий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАНБ и РАМН, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, профессор кафедры патологической анатомии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Фурманов Игорь Александрович, доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой психологии факультета философии и социальных наук Белорусского государственного университета

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 1 апреля 2016 года в 12⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.06 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovets@bsmu.by, тел. 272 55 98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» февраля 2016 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



И. А. Хрущ

ВВЕДЕНИЕ

Термин «синдром риска первого психоза» [W. T. Carpenter, 2009] (син. *состояние риска развития психоза, синдром ослабленных психотических симптомов, крайне высокий риск развития психоза*) – новое понятие в современной психиатрии, отражающее тенденцию к максимально ранней диагностике психических расстройств и оказанию помощи на их ранних этапах. Предпосылкой выделения данных состояний явилось наличие продрома при шизофрении – стадии заболевания, при которой встречаются неспецифические, ранние симптомы, указывающие на наличие заболевания до того, как оно манифестирует в полной картине.

Шизофрения представляет собой часто инвалидизирующее психическое расстройство, возникающее, как правило, рано в процессе развития индивидуума и существенно нарушающее его функционирование. Это заболевание затрагивает примерно 1% любой популяции в мире и влечет за собой существенные экономические потери, связанные как с прямыми расходами на медицинскую помощь, так и с опосредованными затратами (выплата пособий по временной и стойкой нетрудоспособности, недополучение ожидаемого валового внутреннего продукта и пр.) [J. McGrath et al., 2008; W. Rössler et al., 2005]. Чем раньше диагностируется шизофрения и начинается ее лечение, тем больше вероятность положительного исхода в контексте социального, профессионального функционирования. В то же время для большинства европейских стран период от появления первых признаков заболевания до начала адекватного лечения в среднем составляет 4–5 лет [H. Hofner, K. Maurer, 2006]. За это время заболевание уже успевает нанести непоправимый ущерб личности пациента, нарушить его социальные связи.

Первому эпизоду шизофрении (возникающему в среднем у мужчин в 18–25 лет, у женщин – в 25–35 лет), как правило, предшествует продромальный период продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет [P. D. McGorry et al., 1995]. Продромальная симптоматика включает в себя как неспецифические (тревога, бессонница, ангедония и др.), так и более специфические симптомы (базисные, когнитивные, перцептивные нарушения, ослабленные психотические симптомы, негативные симптомы и др.). Выявление людей, находящихся на этом этапе заболевания, позволит осуществлять ранние вмешательства терапевтического и профилактического характера. Учитывая значимость генетических и средовых факторов в этиопатогенезе шизофрении, перспективен поиск молекулярно-генетических и социально-демографических показателей, влияющих на трансформацию синдрома риска первого психоза в развернутый психоз.

Социальная значимость проблемы синдрома риска первого психоза связана, в том числе, с возрастом его манифестации, который во многих странах совпадает с возрастом призыва на срочную военную службу. Психотические расстройства, возникающие у лиц, проходящих срочную военную службу или военную службу по контракту, вследствие доступа к оружию могут представлять особую опасность как для самих заболевших, так и для их окружения. В свою очередь призыв на военную службу предрасположенных к развитию психоза лиц, находящихся в критическом для начала шизофрении возрастном периоде, может спровоцировать развитие психического заболевания за счет их неспособности справиться с повышенными социальными и физическими требованиями (модель уязвимости-стресса при шизофрении [С. W. Holsman et al., 2013]). Наличие существующей в Республике Беларусь системы медицинского обследования допризывной и призывной молодежи предоставляет уникальные возможности для исследования синдрома риска первого психоза (СРПП) с последующим внедрением его результатов в практику.

Отсутствие на сегодняшний день в мире научного обоснования и убедительных доказательств надежной предикции развития первого психотического эпизода для осуществления раннего, в том числе профилактического вмешательства и проведения военно-психиатрической, трудовой экспертизы, обусловили актуальность выполнения исследований в данном направлении.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Работа выполнялась в рамках программ Министерства здравоохранения Республики Беларусь по заданиям: «Разработать и внедрить методику оценки донологических форм зависимого поведения и психических расстройств среди подростков и молодых людей (14–25 лет)» (2011–2013 гг., № госрегистрации 20112541) в рамках НИОКР, направленных на обеспечение деятельности Министерства здравоохранения Республики Беларусь (договор № ОН-14/11 от 18.02.2011); «Аспекты раннего алкоголизма: генетические, клинко-биологические и психосоциальные предпосылки развития в подростковом и молодом возрасте» (2010–2012 гг., № госрегистрации 20101604) в рамках прикладного раздела ГПНИ (дополнительное соглашение № 1 от 28.02.2011 к договору № 01-10/ФИ от 10.05.2009); а также в соответствии с темами научно-исследовательских работ «Доклиническая и клиническая характеристика психических и поведенческих расстройств в онтогенезе (биопсихосоциальный аспект, диагностика, коррекция)» (№ госрегистрации 2005425) и «Биологическая

и психосоциальная характеристика психических и поведенческих расстройств в возрастном аспекте (диагностика, клиника, коррекция)» (№ госрегистрации 20100323), выполняемых на кафедре психиатрии и медицинской психологии БГМУ.

Тема диссертационной работы соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011–2015 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22.07.2010 № 378 (п. 20 «Профилактика неинфекционных и инфекционных болезней» и п. 21 «Диагностика и лечение неинфекционных заболеваний»).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: установить отличительные клинико-биологические характеристики синдрома риска первого психоза и обосновать их значимость для прогнозирования его течения и усовершенствования психиатрической экспертизы.

Задачи исследования:

1. Оценить клинические особенности синдрома риска первого психоза (далее – СРПП) на основании выраженности относительно специфических и общих симптомов психических и поведенческих расстройств.
2. Изучить проявления шизофренического патопсихологического симптомокомплекса в группе СРПП.
3. Определить социально-демографические факторы, ассоциированные с синдромом риска первого психоза.
4. Изучить нейропсихологические показатели при СРПП.
5. Установить вклад генетических факторов (полиморфизм генов катехол-О-метилтрансферазы, дофаминовых рецепторов второго типа и белка-переносчика серотонина) в развитие СРПП.
6. Провести катamnестическую оценку СРПП.
7. Выявить наиболее прогностически значимые клинико-биологические маркеры для трансформации СРПП в психоз.
8. Создать алгоритм выявления и наблюдения лиц с СРПП при оказании специализированной психиатрической помощи и экспертной работе.

Объект исследования: лица мужского пола призывного возраста (18–27 лет) с синдромом риска первого психоза (основная группа), без синдрома риска первого психоза и наследственной отягощенности психотическими расстройствами (контрольная группа) и пациенты, страдающие шизофренией или острым полиморфным психотическим расстройством с симптомами шизофрении (группа сравнения).

Предмет исследования: клинические проявления СРПП; социально-демографические показатели; нейрокогнитивные параметры; полиморфные

локусы генов катехол-О-метилтрансферазы (COMT, rs4680), дофаминовых рецепторов второго типа (DRD2, rs1800497) и переносчика серотонина (5-HTTLPR); медицинские карты амбулаторного / стационарного пациента.

Научная новизна

Разработаны новые критерии для оценки СРПП на основе обнаружения проявлений шизофренического патопсихологического симптомокомплекса, позволяющие объективизировать выявление лиц с СРПП, а также повысить чувствительность (до 97,5%) методики определения субъектов с высоким риском развития психоза в течение ближайших лет.

Выявлен широкий спектр предикторов развития первого психотического эпизода среди клинических показателей (нарушения мышления, восприятия, притупление аффекта, дезорганизация речи и др.), социальных параметров (глобальная оценка функционирования, социальная изоляция, нарушения ролевого функционирования), нейропсихологических показателей (исполнительские функции, зрительная память, качество принятия решений и контроля реакции, память на лица).

На основе сочетания клинического и молекулярно-генетического подходов к оценке СРПП и прогнозированию его динамики установлены связи носительства полиморфных локусов генов катехол-О-метилтрансферазы, переносчика серотонина и дофаминовых рецепторов второго типа с эндофенотипами шизофрении и симптомами СРПП.

Впервые показана значимость полиморфизма гена переносчика серотонина (5-HTTLPR) для прогнозирования динамики СРПП.

Впервые в отечественной выборке определена структура исходов синдрома риска первого психоза, с аномально высокой частотой психотических расстройств вследствие употребления алкоголя, преимущественно галлюцинаторных.

Разработаны прогностические модели, учитывающие клинические симптомы и результаты молекулярно-генетического исследования, которые позволяют с высокой степенью вероятности предсказать развитие психоза и ухудшение психического состояния в анамнезе.

Разработан алгоритм выявления СРПП посредством психиатрического скрининга среди лиц критического возраста для начала шизофрении, в том числе активно не предъявляющих жалоб и не обращающихся за психиатрической помощью, что позволило применить концепцию клинически высокого риска развития психоза при решении экспертных психиатрических вопросов, а также позволило осуществлять дифференцированный подход к ведению пациентов с СРПП в зависимости от степени выявленного риска.

Положения, выносимые на защиту

1. Синдром риска первого психоза характеризуется наличием в его структуре комплекса клинических, нейрокогнитивных, патопсихологических особенностей, свойственных шизофрении, но выраженных в меньшей степени, что позволяет идентифицировать лиц с развитием психотических расстройств и ухудшением психосоциального функционирования в ближайшем катамнезе.

2. Критерии риска первого психоза, основанные на выделении шизофренического патопсихологического симптомокомплекса, являются чувствительными и специфичными к последующему развитию психоза, ассоциированы с другими проявлениями синдрома риска первого психоза и позволяют объективизировать состояние обследуемого при проведении экспертизы.

3. Синдром риска первого психоза является состоянием, предрасполагающим к развитию широкого спектра психических и поведенческих расстройств, в первую очередь психотических, невротических и связанных с употреблением психоактивных веществ.

4. Синдром риска первого психоза ассоциирован с нарушением нейрокогнитивного функционирования в областях исполнительских функций, оперативной памяти, планирования, зрительной памяти, скорости реакции, внимания, качества сбора и оценки информации, предшествующей принятию решения, и контроля реакции; когнитивных вызванных потенциалов; а также с нарушением памяти на лица и распознавания эмоций.

5. Риск развития психоза связан с генетическими факторами: носительством генотипа Val/Val и аллеля Val полиморфного локуса rs4680 гена фермента катехол-О-метилтрансферазы (COMT), генотипа A2A2 полиморфного локуса TaqIA (rs1800497) гена дофаминовых рецепторов второго типа (DRD2) и аллеля S гена переносчика серотонина (5-HTTLPR), посредством влияния на эндофенотипы шизофрении (нейрокогниции и клинические симптомы).

6. Предикторами развития психоза при синдроме риска первого психоза являются: клинические параметры (ослабленные позитивные, негативные, поведенческие и базисные симптомы); нарушения нейрокогнитивного функционирования в области исполнительских функций, зрительной памяти, принятия решений и контроля реакции, памяти на лица; показатель глобальной оценки функционирования.

7. Разработанные прогностические модели позволяют оценить индивидуальный риск развития психоза и ухудшения психосоциального функционирования при СРПП в динамике наблюдения, что позволяет улучшить качество психиатрической экспертизы.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором лично сформулированы цель и задачи исследования, проведен патентно-информационный поиск, разработана методология проведения исследования, включая согласование с правообладателями и авторами зарубежных методик возможности их использования для решения поставленных задач. По результатам анализа источников литературы и обобщения клинического опыта сформулированы критерии СРПП, на основе которых лично автором проведен скрининг среди 3200 лиц и отобрана группа из 249 субъектов для их последующей клинической оценки и выявления ослабленных продуктивных, негативных, базисных и иных симптомов. Оценка социальных когниций (эмоционального процессинга) также проводилась автором лично. Проведен набор лиц в контрольную группу и группу сравнения. Организован и реализован набор материала для молекулярно-генетического анализа. Автором проведены также катамнестическая оценка основной и контрольной групп, статистическая обработка результатов, обобщены полученные клинические и молекулярно-генетические результаты, сформулированы выводы.

В выполнении разделов работы, связанных с проведением патопсихологического исследования, автору оказывали помощь психологи ГУ «РНПЦ психического здоровья» и Белорусского государственного университета [7, 17, 47]. Нейропсихологическое исследование проводилось с участием работников отдела наркологии ГУ «РНПЦ психического здоровья» и кафедры психиатрии и медицинской психологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» [2, 14, 19, 20, 23, 24, 26, 33, 39, 43, 45, 46, 49]. Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории нехромосомной наследственности ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси» [10–13, 15, 21, 48]. В выполнении разделов работы, связанных с катамнестической оценкой основной группы, автору оказали помощь администрация и врачи-психиатры-наркологи ГУ «РНПЦ психического здоровья», УЗ «Городской клинический психиатрический диспансер» г. Минска и ГУ «432 Главный военный клинический медицинский центр вооруженных сил Республики Беларусь» [4, 6, 8, 21, 22, 30, 38, 40, 41, 50]. Суммарное доленое участие соискателя в публикациях – 90%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследования, включенные в диссертацию, были доложены на III съезде психиатров и наркологов Республики Беларусь «Психиатрия и современное общество» (Минск, 2009), научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета 2012, 2013, 2014, 2015 годов,

Международной научно-практической конференции «Проблемы борьбы с преступностью и подготовки кадров для правоохранительных органов» (Минск, 2011), III Международной научной конференции «Психосоциальная адаптация в трансформирующемся обществе: психология здоровья и здорового образа жизни» (Минск, 2011), X Всемирном конгрессе по биологической психиатрии (Прага, Чехия, 2011), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы здорового образа жизни в современных условиях» (Минск, 2011), 3-й Европейской конференции по исследованиям шизофрении (Берлин, Германия, 2011), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской психиатрии, психотерапии и наркологии» (Минск, 2011), юбилейной научной конференции, посвященной 90-летию учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 2011), Республиканском обучающем семинаре «Проблемные вопросы диагностики и экспертизы психических расстройств у лиц призывного возраста» (Минск, 2011), Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, терапии и реабилитации психических и поведенческих расстройств», посвященной 50-летию кафедры психиатрии и наркологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (Гродно, 2012), Республиканской научно-практической конференции «Социально-психологические аспекты психических и поведенческих расстройств» (Минск, 2012), научно-практическом семинаре «Современные методы диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств» (Минск, 2013), 4-й Европейской конференции по исследованию шизофрении (Берлин, Германия, 2013), областной научно-практической конференции «Клинико-психологические аспекты медицинской практики» (Гродно, 2013), Конгрессах немецкого общества психиатров, психотерапевтов и неврологов (Берлин, Германия, 2013, 2014), на научно-практических конференциях ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» (2012, 2015), Республиканском научно-практическом семинаре «Современные методы диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств» (Минск, 2015), Республиканском с международным участием научно-практическом семинаре, посвященном 20-летию кафедры медицинской психологии и психотерапии ГрГМУ «Новые технологии в клинической психологии и психотерапии» (Гродно, 2015), Международной научно-практической конференции «Проблемы борьбы с преступностью и подготовки кадров для правоохранительных органов» (Минск, 2015), 12-м Всемирном конгрессе по биологической психиатрии (Афины, Греция, 2015).

Разработаны и утверждены Министерством здравоохранения 3 инструкции по применению. Результаты исследования внедрены в работу учреждений

здравоохранения Республики Беларусь (ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», УЗ «Минский областной клинический центр «Психиатрия-наркология», ГУ «432 Главный военный клинический медицинский центр вооруженных сил Республики Беларусь», УЗ «Брестский областной психиатрический диспансер», УЗ «Лепельская областная психиатрическая больница», психоневрологических диспансеров УЗ «Борисовская центральная районная больница», УЗ «Молодечненская центральная районная больница», УЗ «Солигорская центральная районная больница»), а также в учебный процесс УО «Гродненский государственный медицинский университет», ГУО «Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь» (всего 15 актов внедрения).

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 53 работы общим объемом 25,4 авторских листа. В том числе 1 монография (10,69 авторских листов), 21 работа, соответствующая пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (11,48 авторских листа), из них – 4 в зарубежных изданиях; 6 статей – в научных сборниках, 15 публикаций в сборниках материалов конференций, 7 – в сборниках тезисов докладов и 3 инструкции по применению, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 305 страницах машинописного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, 9 глав, заключения (231 страница), списка использованной литературы и 5 приложений. Диссертация содержит 83 таблицы и 23 рисунка. Библиография включает 492 наименований работ отечественных и зарубежных авторов, а также 53 публикации автора.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование состояло из двух этапов. *Первый этап (поперечное исследование)* предусматривал изучение и анализ клинических и биологических закономерностей при синдроме риска первого психоза. Помимо основной группы (СРПП) были сформированы группы сравнения и контрольная группа. Данные по количеству лиц, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Количество лиц, включенных в группы исследования

Группа исследования	n
Прошли скрининг на выявление СРПП	3200
Группа СРПП	
Общее количество	249
Молекулярно-генетическое исследование	129
Катамнестическая оценка	123
Контрольная группа	
Нейропсихологическое исследование	210
Молекулярно-генетическое исследование	109
Катамнестическая оценка	130
Группа сравнения	
Нейропсихологическое исследование	90
Молекулярно-генетическое исследование	99

Второй этап (лонгитудинальное исследование) предусматривал катамнестическую оценку основной и контрольной групп с оценкой основных исходов: развития психотических и непсихотических расстройств, степени психосоциальной адаптации.

Схема проведения исследования представлена на рисунке 1.

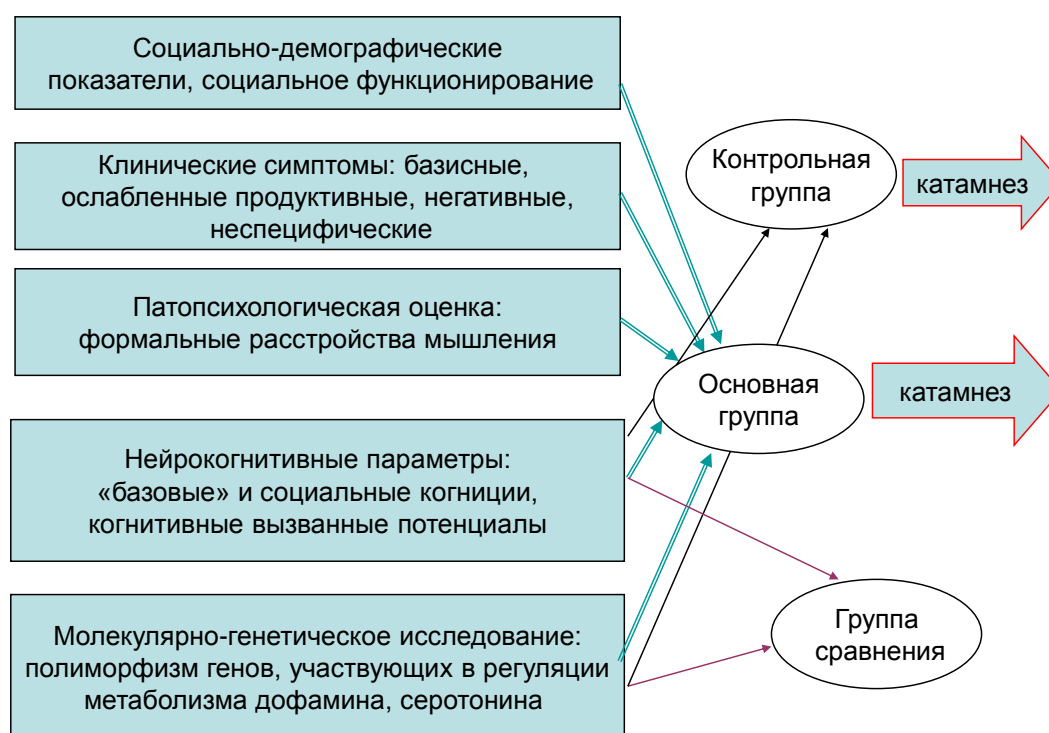


Рисунок 1. – Схема проведения исследования

Лица в основную группу (n=249) набирались из числа пациентов, проходивших обследование в ГУ «РНПЦ психического здоровья» перед призывом на срочную военную службу.

Критерии включения в основную группу:

- мужской пол;
- возраст 18-27 лет;
- согласие на прохождение стационарного обследования в условиях ГУ «РНПЦ психического здоровья»;

– присутствие одной из следующих групп критериев:

(1) ослабленных позитивных симптомов (критерии APS) или коротких самопроходящих психотических симптомов (критерии BLIPS) «крайне высокого риска» (ultra high risk, UHR). Оценка проводилась с использованием шкалы «Всесторонняя оценка состояний риска развития психических расстройств» (CAARMS) [A. R. Yung et al., 2005];

(2) сочетанного состояния риска на основании генетических факторов (наличие родственников первой линии родства, страдающих психотическими расстройствами или наличие шизотипии у пробанда) с ухудшением социального функционирования за последний год;

(3) базисных симптомов (критерии когнитивно-перцептивных нарушений COPER или когнитивных нарушений COGDIS). Оценка проводилась с использованием «Инструмента по оценке предрасположенности к шизофрении» (SPI-A) [F. Schultze-Lutter et al., 2007];

(4) проявлений шизофренического патопсихологического симптомокомплекса в сочетании с негативными симптомами. Оценка проводилась методами патопсихологической диагностики. Выделение данной группы симптомов предложено нами, впервые использовано в исследованиях СРПП.

Критерии исключения:

- отказ от участия в исследовании;
- наличие в анамнезе психических расстройств психотического уровня;
- тяжелая сопутствующая соматическая и/или неврологическая патология, препятствующая выполнению нейрокогнитивных тестов.

Контрольная группа сформирована из здоровых лиц соответствующего пола и возраста, у которых не было выявлено клинически высокого риска развития психоза и других психических расстройств, и которые не имели родственников первой линии родства, страдающих шизофренией.

Группа сравнения сформирована из пациентов, страдающих шизофренией или острым полиморфным психотическим расстройством с симптомами шизофрении, и проходивших лечение в ГУ «РНПЦ психического здоровья». Диагностика шизофрении и острого полиморфного психотического расстройства производилась в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Исследование носило наблюдательный характер. Активных терапевтических вмешательств на этапе базовой оценки не применялось. Конечными точками исследования были два основных показателя: (1) развитие психоза и (2) динамика состояния с учетом развития всего спектра психических и поведенческих расстройств и уровня психосоциальной адаптации.

Для выявления лиц с синдромом риска первого психоза проводилось клиническое интервью с использованием следующих инструментов и заполнением соответствующих оценочных шкал: «Всесторонняя оценка состояний риска развития психоза» (CAARMS), «Инструмент по оценке предрасположенности к шизофрении» (SPI-A).

Также проводилось патопсихологическое исследование с целью выявления шизофренического патопсихологического симптомокомплекса и, в первую очередь, формальных нарушений мышления. Патопсихологическая оценка нарушений мышления выполнялась по результатам предъявления стандартного набора методик («Классификация предметов», «Исключение предметов», «Пиктограмма», «Классификация понятий», «Сравнение понятий», «Понимание переносного смысла пословиц и метафор», «Опосредованное запоминание по Леонтьеву»), которые оценивались опытным психологом с формированием патопсихологического заключения и подсчетом количества выявленных искажений процесса мышления в эксперименте, наряду с оценкой формальности ответов в эксперименте.

Оценка социального функционирования проводилась с применением шкалы «Глобальная оценка функционирования» (Global Assessment of Functioning (GAF)). Оценка нейрокогнитивных параметров производилась с помощью Кембриджской нейропсихологической батареи (CANTAB-10.0 Eclipse V3-3). Оценивались исполнительские функции, оперативная память и планирование с помощью тестов «Переключение фигура/фон» (Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED)), «Пространственная оперативная память» (Spatial Working Memory (SWM)), «Кембриджские чулки с одним прикосновением» (One Touch Stocking of Cambridge (OTS)); зрительная память с помощью теста «Заучивание парных ассоциаций» (Paired Associates Learning (PAL)); внимание с помощью тестов «Время реагирования» (Reaction Time (RTI)), «Быстрая обработка визуальной информации» (Rapid Visual Information Processing (RVP)); принятие решений и контроль реакции с помощью теста на оценку сбора информации (Information Sampling Task (IST)). Для оценки исполнительских функций использовался также компьютерный аналог Висконсинского теста сортировки карточек (WCST). Для оценки общего когнитивного функционирования использовалась русскоязычная версия теста Векслера. Оценка нейропсихологических аспектов эмоционального восприятия (эмоционального процессинга) проводилась с помощью компьютеризированной

нейропсихологической батареи для изучения нейропсихологического функционирования Лаборатории проблем мозга Пенсильванского университета (PennCNP), оценивались тесты «Память на лица» и «Распознавание эмоций». Исследование когнитивных вызванных потенциалов Р300 выполнялось на оборудовании «Нейро-МВП-4».

Нами оценивались полиморфные аллели трех генов, влияющих на метаболизм нейромедиаторов и кодирующих синтез катехол-О-метилтрансферазы, дофаминовых рецепторов второго типа и переносчика серотонина. Эти гены относятся к числу «генов-кандидатов» шизофрении, с их полиморфизмом связывают развитие психотических расстройств шизофренического спектра. Для проведения молекулярно-генетического исследования выделялась ДНК из высушенных пятен цельной венозной крови на нитроцеллюлозных носителях. Генотипирование по полиморфным аллелям гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT, rs4680), гена дофаминовых рецепторов второго типа (DRD2, rs1800497) и гена переносчика серотонина (5-HTTLPR) проводилось ПЦР-методом с использованием стандартных протоколов.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 17.0. Использовались методы описательной статистики, оценка характера распределения данных, анализ таблиц сопряженности, сравнение независимых и зависимых выборок, сравнение относительных частот с доверительными интервалами, корреляционный анализ, анализ отношения шансов. Проводился анализ вероятности наступления изучаемого исхода в определенный период времени («анализ выживаемости») с использованием метода Каплана–Мейера и построением модели пропорциональных рисков Кокса. Величина эффекта, как показатель практической и теоретической значимости эффекта, оценивалась с помощью d Коэна; если $d=0,2$, то величина эффекта считается малой, если $d=0,5$ – средней, если $d=0,8$ – большой [J. Cohen, 1988].

Результаты исследования

Общая характеристика группы синдрома риска первого психоза. Средний возраст составил 20,17 лет (95% ДИ 19,91–20,43). Наследственная отягощенность по психическим расстройствам присутствовала в 33,7% ($n=84$) случаев, родственников первой линии родства с психотическими расстройствами имели 4,8% ($n=12$) обследуемых. Воспитывались в неполной семье 41,4% ($n=103$) субъектов. Глобальная оценка функционирования по шкале GAF составила 63,14 (95% ДИ 61,08–65,20) балла. Поведенческие проблемы в подростковом возрасте имели 34,9% ($n=87$) обследованных лиц. Отчислялись из учебных заведений 24,5% ($n=61$) субъектов исследования,

в анамнезе присутствовали факты намеренных самоповреждений в 21,3% (n=53) случаев. Состояли на учете в инспекции по делам несовершеннолетних 19,3% (n=48) обследуемых. Привлекались к уголовной ответственности 7,2% (n=18) респондентов. Проблемное употребление алкоголя (соответствие критериям употребления с вредными последствиями и по факту наркологического учета) отмечено у 14,5% (n=36) обследованных лиц. Эпизодически употребляли другие психоактивные вещества 16,5% (n=41) человек в основной группе. За психологической / психиатрической помощью обращались 27,7% (n=69) участников исследования, активные жалобы на свое психическое состояние предъявляли 50,2% (n=125) человек. Период времени, за который произошли изменения в психическом состоянии, оценивался на основании субъективной оценки пациента, медиана (25%–75%) его составила 3 (2–5) года.

Критериям ослабленных позитивных симптомов или коротких самопроходящих психотических симптомов (APS + BLIPS) соответствовало 26,5% (n=66) участников основной группы, критериям базисных симптомов (BS) – 20,5% (n=51) респондентов, критериям сочетания генетического риска (наличие родственников первой линии родства с психотическими расстройствами) с ухудшением функционирования (ГР) – 4,8% (n=12) и критериям проявлений шизофренического патопсихологического симптомокомплекса в сочетании с негативными симптомами (ШПС) – 48,2% (n=120) участников основной группы.

Катамнестическая оценка. Период катамнестической оценки составил от 1 месяца (случай развития острого психоза через месяц после базовой оценки) до 6 лет, медиана (25%–75%) составила 20 (12–42) месяцев. Лица с известным катамнезом (n=123) на момент включения в исследование по основным социально-демографическим показателям и тяжести клинической симптоматики не отличались от тех, чей катамнез не известен. По результатам катамнестической оценки показано, что психотические расстройства развились в 31,7% (n=39) случаев наблюдений основной группы. Психотические расстройства в 76,9% случаев (30 человек) относились к рубрикам F20–F29 (Шизофрения и близкие к ней расстройства) МКБ-10. В 2 случаях (1,6%) выставлялся диагноз «Органическое шизофреноподобное расстройство» и еще в 7 случаях (5,7%) психозы были ассоциированы с приемом психоактивных веществ (в 5 случаях (4,1%) выставлялся диагноз «Психотическое расстройство вследствие употребления алкоголя, преимущественно галлюцинаторное»). Расстройства невротического спектра с широким кругом выявляемых симптомов (тревога, обсессивно-компульсивные симптомы, неврастения, эмоциональные и поведенческие нарушения) были диагностированы в 25,2% (n=31) случаев. В катамнезе 17,1% (n=21) субъектов имели проблемы,

связанные с употреблением психоактивных веществ (в том числе сопутствующий диагноз «Употребление алкоголя с вредными последствиями»).

Среднее время от первоначальной оценки до развития психоза составило 23,59 месяца (95% ДИ 17,27–29,91). На 1-м году наблюдения психозы развились у 15 человек (38,46% от числа всех психозов, 12,2% от общего количества лиц в катамнестической группе), на 2-м году – у 9 (23,08% от числа всех психозов, 7,32% от общего количества лиц в катамнестической группе), на 3-м году – у 5 (12,82% от числа всех психозов, 4,07% от общего количества лиц в катамнестической группе), на 4-м году – у 5 (12,82% от числа всех психозов, 4,07% от общего количества лиц в катамнестической группе), на 5-м году – у 3 (7,7% от числа всех психозов, 2,44% от общего количества лиц в катамнестической группе) и на 6-м и 7-м годах – по 1 (по 2,56% от числа всех психозов, 0,81% от общего количества лиц в катамнестической группе). Большинство случаев психоза (61,5%) развились в первые 2 года после базовой оценки.

Учитывая множественность исходов синдрома риска первого психоза, ограниченные сроки катамнестического наблюдения нами также оценивался показатель динамики состояния (наличие психических и поведенческих расстройств, качество психосоциальной адаптации). Состояние улучшилось у 13,8% (n=17) обследуемых, без существенных изменений осталось у 20,3% (n=25) обследуемых, ухудшилось (за счет развития или прогрессирования психических расстройств, в том числе психотического регистра, ухудшения социальной адаптации) в 65,9% (n=81) случаев.

В качестве контрольной группы произведена катамнестическая оценка состояния у 130 юношей призывного возраста ($20,2 \pm 0,15$ лет), не имевших клинически высокого риска развития психоза. В этой группе через 2 года от первоначальной оценки психотическое расстройство развилось у 1 человека (диагноз «Психотическое расстройство, связанное с употреблением алкоголя, преимущественно галлюцинаторное»). Анализ показателей предикторной значимости в отношении развития психоза по данным катамнеза представлен в таблице 2.

Такие параметры, как возраст, наследственная отягощенность психотическими расстройствами, поведенческие нарушения в подростковом возрасте, проблемное употребление алкоголя, аутоотравматизация, наличие активных жалоб, не были статистически достоверно связаны с последующим развитием психоза и неблагоприятной динамикой состояния. Показатель социального функционирования по шкале GAF был значимо ниже в группе лиц с последующим развитием психоза ($p < 0,01$; $d = 0,77$), а также в группе лиц с ухудшением состояния в динамике ($p < 0,01$; $d = 0,64$), что свидетельствует об умеренной величине эффекта.

Таблица 2. – Показатели чувствительности, специфичности и предикторной значимости различных групп симптомов в отношении развития психоза

	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
Все группы критериев	97,5	60,6	31,7	99,2	2,47	0,04
APS+BLIPS	50	94,4	62,5	91,0	8,87	0,53
Базисные симптомы (BS)	2,5	93,4	6,67	83,61	0,38	1,04
<i>BS + другие симптомы</i>	20,0	90,0	27,6	85,5	2,00	0,89
ГР	2,5	96,7	12,5	84,1	0,76	1,01
<i>ГР + другие симптомы</i>	7,5	96,7	30,0	84,8	2,28	0,96
ШПС	42,5	75,6	24,6	87,5	1,74	0,76
<i>ШПС + другие симптомы</i>	87,5	66,2	32,7	96,5	2,59	0,19

Примечание – PPV – позитивная предикторная значимость, NPV – негативная предикторная значимость, LR+ – отношение правдоподобия положительного результата; LR- – отношение правдоподобия отрицательного результата

Из **клинических симптомов** на этапе первоначальной психиатрической оценки показаны различия между теми, у кого в последующем развился психоз, и теми, у кого не развился, по показателям позитивных симптомов («необычное содержание мыслей») ($U=900,5$; $p<0,01$; $d=0,65$), «невычурные» (non-bizarre) идеи ($U=791,5$; $p<0,01$; $d=0,82$), нарушений восприятия ($U=972,5$; $p<0,01$; $d=0,55$), наблюдаемого притупления аффекта ($U=748,0$; $p<0,01$; $d=0,90$), социальной изоляции ($U=852,5$; $p<0,01$; $d=0,66$), нарушений ролевого функционирования ($U=739,0$; $p<0,01$; $d=0,90$), дезорганизованного / стигматизирующего поведения ($U=857,9$; $p<0,01$; $d=0,81$), базисных симптомов («вмешивающиеся мысли» ($U=42,0$; $p<0,01$; $d=1,35$), «наплывы мыслей» ($U=38,5$; $p<0,05$; $d=1,24$), «нестойкие идеи отношения» ($U=7,5$; $p<0,01$; $d=2,46$)).

При разделении симптоматики синдрома риска первого психоза на «раннюю» продромальную (с преимущественной выраженностью базисных симптомов) и «позднюю» продромальную (с наличием ослабленных психотических симптомов) выявлена большая вероятность развития психоза при соответствии критериям «позднего» продрома (ОШ=5,1; 95% ДИ 2,18–11,98), данные представлены на рисунке 2. Среднее «время дожития» в группе «раннего» продрома составило 56,28 (95% ДИ 48,81–63,76) месяцев, в группе «позднего» продрома – 33,62 (95% ДИ 23,68–43,54) месяцев. Полученные различия статистически значимы (LogRank (Mantel-Cox) = 14,91, $p<0,001$).

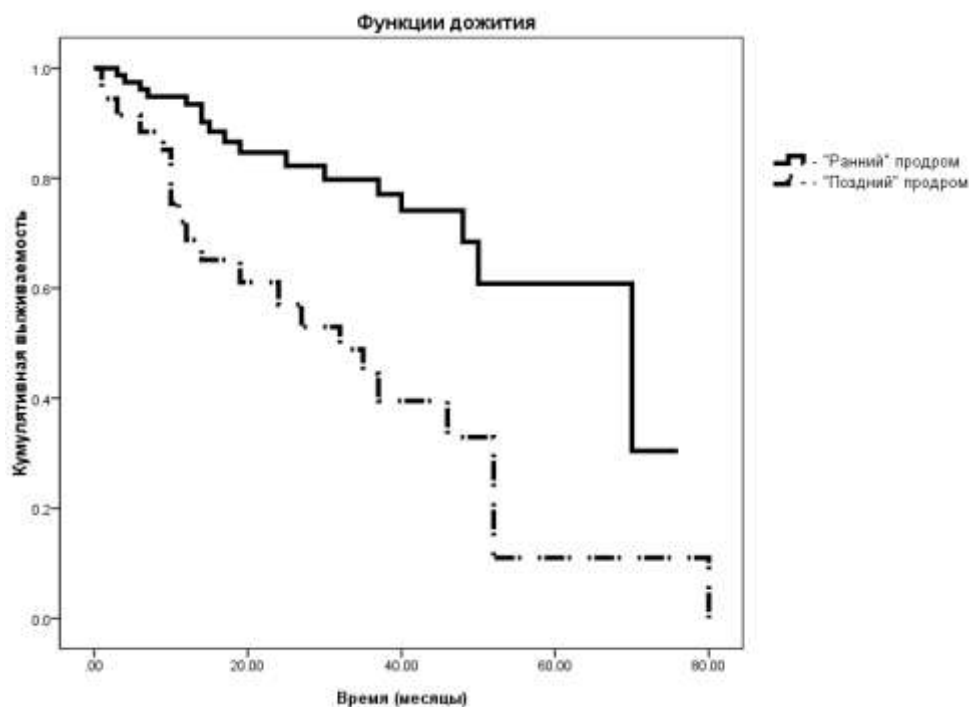


Рисунок 2. – Развитие первого психотического эпизода в зависимости от наличия критериев «раннего» или «позднего» продрома (кривые Каплана–Мейера)

Патопсихологическая оценка формальных расстройств мышления при синдроме риска первого психоза проводилась на основании анализа проявлений шизофренического патопсихологического симптомокомплекса. Оценка проводилась по шкале Лайкерта от 0 до 4, где «0» – нет нарушений мышления, «1» – единичные своеобразные, субъективные суждения, «2» – единичные искажения в процессе ассоциирования / обобщения, нет признаков эмоционально-волевых нарушений; «3» – множественные искажения в процессе обобщения / ассоциирования + признаки эмоционально-волевых нарушений; «4» – грубые нарушения мышления, нарушение категориального строя мышления, выхолощенность, неадекватность образов. Кроме того, отдельно подсчитывалось количество искажений при обобщении, ассоциировании в процессе эксперимента, а также выраженность формальности, присутствие разноплановости, резонерства.

Нарушения мышления (оценка 2–4) отмечались у 88,5% (n=216) обследуемых. Отсутствие нарушений мышления либо единичные своеобразные, субъективные суждения (что может быть характерным для пациентов с расстройствами личности) отмечались в 11,5% (n=28) случаев. Выраженность формальных расстройств мышления по результатам патопсихологической оценки ассоциирована с симптомами дезорганизации речи (Спирмена $R=0,26$; $p<0,01$), наблюдаемого притупления аффекта (Спирмена $R=0,24$; $p<0,01$); наблюдаемого неадекватного аффекта (Спирмена $R=0,3$; $p<0,01$), нарушений ролевого функционирования (Спирмена $R=0,22$;

$p < 0,01$), дезорганизованного / стигматизирующего поведения (Спирмена $R = 0,30$; $p < 0,01$) и некоторыми базисными симптомами («нарушения экспрессивной речи», «нарушения абстрактного мышления»), характерными для синдрома риска первого психоза.

Выраженность формальных расстройств мышления ассоциирована с когнитивными параметрами по показателям вербального (Спирмена $R = -0,29$; $p < 0,01$), невербального (Спирмена $R = -0,21$; $p < 0,01$) и общего (Спирмена $R = -0,27$; $p < 0,01$) интеллекта; с худшим выполнением теста, оценивающего исполнительское функционирование, IED (Спирмена $R = 0,25$; $p < 0,01$), теста на оценку сбора информации IST (Спирмена $R = 0,21$; $p < 0,05$).

Выявлена связь ряда социально-демографических показателей с выраженностью нарушений мышления. Более выраженными нарушениями мышления были среди тех, у кого отмечались поведенческие нарушения в период обучения в школе ($U = 5411,0$; $p < 0,01$; $d = 0,41$), кто состоял на учете в инспекции по делам несовершеннолетних ($U = 3661,0$; $p < 0,01$; $d = 0,49$), у кого отмечалось проблемное употребление алкоголя ($U = 2971,0$; $p < 0,05$; $d = 0,43$). Наличие аутоотравматизации, парасуицидов в анамнезе было ассоциировано с меньшей выраженностью суммарного показателя нарушений мышления ($U = 4029,0$; $p < 0,05$; $d = 0,34$).

Нейрокогнитивное функционирование рассматривалось с точки зрения концепции эндофенотипов шизофрении. Проведен анализ «базовых» нейрокогнитивных, эмоционального процессинга (компонент социальных когнитивных) и когнитивных вызванных потенциалов (электрофизиологические показатели, отражающие когнитивное функционирование) при синдроме риска первого психоза. В группе СРПП общий показатель интеллекта по тесту Векслера составил 95,46 (95% ДИ 95,77–101,12), показатель невербального интеллекта 93,33 (95% ДИ 90,25–96,41) и вербального интеллекта 101,38 (95% ДИ 98,53–104,23).

Для оценки особенностей базовых нейрокогнитивных (память, внимание, исполнительские функции, скорость реакции) при синдроме риска первого психоза мы оценили группу СРПП в сравнении с контрольной группой. Показано худшее нейрокогнитивное функционирование в группе СРПП по всем исследуемым тестам, оценивающим исполнительские функции, оперативную память и планирование: IED ($U = 4024,5$; $p < 0,01$; $d = 0,35$), SWM ($U = 3801,5$; $p < 0,01$; $d = 0,46$), OTS ($U = 4061,0$; $p < 0,01$, $d = 0,42$); зрительную память: PAL, ($U = 4245,5$; $p < 0,01$; $d = 0,28$); внимание: RTI ($U = 3967,0$; $p < 0,01$; $d = 0,44$), RVP ($U = 3729,5$; $p < 0,01$; $d = 0,55$); принятие решений и контроль реакции: IST ($U = 3886,0$; $p < 0,05$; $d = 0,26$).

Выраженность нарушений исполнительского функционирования (по результатам теста WCST) при СРПП, как ключевой компонент когнитивного

дефицита при шизофрении, занимает промежуточное значение между здоровыми людьми и пациентами с шизофренией по всем характеристикам теста: количеству предъявленных карточек ($F=83,82$, $p<0,01$), количеству верных ответов ($F=21,37$; $p<0,01$), общему количеству ошибок ($F=118,86$; $p<0,01$), персеверативным ошибкам ($F=31,46$; $p<0,01$), неперсеверативным ошибкам ($F=50,35$, $p<0,01$), количеству пройденных категорий ($F=97,31$; $p<0,01$), что свидетельствует о худшем выполнении теста пациентами с шизофренией по сравнению с группой СРПП и здоровыми лицами.

Показана ассоциация клинических симптомов синдрома риска первого психоза с когнитивными параметрами. Коэффициент интеллекта, как общий показатель когнитивного функционирования, был ассоциирован с негативными симптомами: наблюдаемым притуплением аффекта (R Спирмена = $-0,25$; $p<0,01$), алогией (R Спирмена = $-0,39$; $p<0,01$). Исполнительское функционирование (по результатам WCST) было ассоциировано с симптомом алогии (R Спирмена = $0,39$; $p<0,01$), с выраженностью базисного симптома «блокады мыслей» (Спирмена $R= -0,21$; $p<0,05$), т. е. чем больше выраженность симптома, тем хуже выполнение WCST. Ассоциации позитивных симптомов с нейрокогнитивными показателями не обнаружено.

На втором этапе исследования оценена **связь нейрокогнитивных показателей с последующим развитием психоза**. При сопоставлении результатов нейрокогнитивных тестов тех участников исследования, у которых в последующем развился психоз и тех, у которых не развился, показаны различия по следующим тестам:

- PAL ($U=12,0$; $p<0,01$; $d=1,2$). Тест PAL («Заучивание парных ассоциаций») является видом теста на отсроченную реакцию и предназначен для проверки различных аспектов способности к формированию зрительно-пространственных ассоциаций. Лица, у которых в последующем развился психоз, на этапе первоначальной оценки существенно хуже справлялись с тестом на оценку зрительной памяти;

- IST ($p<0,01$; $d=2,0$). Тест IST («Тест на оценку сбора информации») разработан для оценки обработки информации (процесса ее сбора и оценивания), предшествующей принятию решения, импульсивности в принятии решений. Качество сбора информации, предшествующей принятию решения, было существенно хуже у лиц с развившимся в последующем психозом;

- WCST ($U=56,5$; $p<0,05$; $d=1,11$). Висконсинский тест сортировки карточек отражает исполнительские функции, гибкость мышления. У субъектов с последующим развитием психоза качество выполнения теста по показателю количества верных ответов изначально было хуже.

Оценка **особенностей восприятия эмоций** произведена с помощью тестов батареи PennCNP (память на лица и распознавание эмоций) у субъектов с СРПП в сопоставлении с контрольной группой и группой сравнения. При обследовании трех групп выявлены различия в прохождении теста «Память на лица» по показателям: правильно оцененные как «виденные» лица ($N=15,61$; $p<0,001$), правильно оцененные как «невиденные» лица ($N=12,48$; $p<0,01$), ошибочно оцененные как «виденные» лица ($N=11,88$; $p<0,01$), ошибочно оцененные как «невиденные» лица ($N=15,69$; $p<0,001$) с худшими результатами у пациентов с шизофренией, лучшими результатами в контрольной группе. Различия статистически достоверны при попарном сравнении между всеми тремя группами ($p<0,05$).

Использование теста на распознавание эмоций выявило значимые различия в эмоциональном восприятии у здоровых субъектов, субъектов группы риска и пациентов с шизофренией. Пациенты с шизофренией в целом хуже справлялись с заданием определения эмоций по выражению лиц по сравнению с контрольной группой, а субъекты группы риска занимали промежуточное положение ($N=12,39$; $p<0,01$). Проведение попарного сравнения данных в группах показало достоверность различий ($p<0,05$) между всеми тремя группами по общему количеству правильных ответов, по правильному запоминанию как мужских, так и женских лиц. По правильному распознаванию эмоционального выражения злости достоверно различались контрольная и основная группы ($U=2794,5$; $p<0,05$), контрольная и группа сравнения ($U=1088,5$; $p<0,01$), правильность оценок эмоционального выражения злости в группе риска совпадала с дефицитарной оценкой пациентами с шизофренией и была хуже, чем у здоровых субъектов. По распознаванию эмоциональных выражений страха, счастья и нейтрального мимического выражения лица достоверно различались субъекты контрольной группы и группы сравнения ($p<0,01$), результаты группы риска достоверно не отличались от контрольной группы.

Результаты теста памяти на лица были ассоциированы с рядом клинических показателей: субъективными (Спирмена $R= -0,23$; $p<0,05$) и наблюдаемыми (Спирмена $R= -0,18$; $p<0,05$) когнитивными изменениями, алогией (Спирмена $R= -0,19$; $p<0,05$), наблюдаемым притуплением аффекта (Спирмена $R= -0,19$; $p<0,05$).

Количество правильных ответов в тесте на распознавание эмоций ассоциировано с наблюдаемым притуплением аффекта (Спирмена $R= -0,27$; $p<0,01$), алогией (Спирмена $R= -0,19$; $p<0,05$), субъективными вегетативными нарушениями (Спирмена $R=0,24$; $p<0,01$), обсессивно-компульсивными симптомами (Спирмена $R=0,23$; $p<0,01$). То есть, чем больше выраженность негативных и когнитивных симптомов в структуре синдрома риска первого психоза, тем хуже показатели эмоционального процессинга.

Среди базисных симптомов с показателями памяти на лица ассоциированы симптомы «нарушения рецептивной речи» (Спирмена $R = -0,24$; $p < 0,01$) и «нарушения абстрактного мышления» (Спирмена $R = -0,30$; $p < 0,01$). Чем больше выраженность этих симптомов, тем хуже результаты теста памяти на лица.

Сопоставление результатов тестов на оценку восприятия эмоций тех участников исследования, у которых в последующем развился психоз и тех, у которых не развился, выявило различия по показателю теста памяти на лица – «правильно оцененные как «невиденные» лица». То есть, субъекты, у которых в последующем развился психоз, фотографии ранее не демонстрировавшихся лиц отмечали как уже виденные ($U = 43,0$; $p < 0,05$; $d = 1,06$).

Когнитивные вызванные потенциалы P300 исследовались при бинауральной подаче серии слуховых стимулов двух видов, отличающихся между собой по параметрам частоты и вероятности возникновения. В группе риска развития психоза по сравнению с контрольной группой достоверно выше показатели средней латентности ($p < 0,01$; $d = 0,96$), также как и минимальной ($p < 0,01$; $d = 0,77$), максимальной латентности ($p < 0,01$; $d = 1,1$). В группе СРПП значимо меньше была амплитуда P300 ($p < 0,05$; $d = 0,46$). Также в 16,3% случаев в группе СРПП отмечалась парадоксальная реакция вработывания, когда при повторной стимуляции удлинялся латентный период P300, чего не отмечалось в группе контроля. Выявленные особенности когнитивных вызванных потенциалов P300 при СРПП свидетельствует о нарушении направленного внимания, оперативной памяти и скорости обработки информации.

Показатели когнитивного функционирования на основании когнитивных вызванных потенциалов P300 были хуже в группе «позднего продрома», характеризующегося наличием ослабленных позитивных симптомов (критерии APS и VLIPS), по сравнению с группой «раннего продрома», характеризующегося наличием преимущественно базисных симптомов (критерии COPER), по показателю амплитуды P300 ($p < 0,01$; $d = 1,5$).

Генетические аспекты синдрома риска первого психоза. Нами оценивалась возможная связь нейрокогнитивных особенностей, расцениваемых как эндофенотипы шизофрении, и клинических признаков синдрома риска первого психоза с полиморфизмом генов катехол-О-метилтрансферазы, (COMT, rs4680), белка переносчика серотонина (5-HTTLPR) и дофаминовых рецепторов второго типа (DRD2 TaqIA, rs1800497).

При полиморфизме rs4680 COMT происходит замена валина на метионин, тем самым изменяя ферментативную активность катехол-О-метилтрансферазы, что в свою очередь критично в отношении дофаминергической функции префронтальных отделов мозга, обеспечивающих исполнительские функции. Поскольку валин обеспечивает большую активность фермента, чем метионин, соответственно в тканях наблюдаются более низкие уровни дофамина в первом

случае и более высокие во втором [E. M. Turnbridge et al., 2006; H. Williams et al., 2007]. Полиморфный локус DRD2 TaqIA (rs1800497) представлен в виде аллелей A1 или A2. Минорный аллель A1 этого полиморфного локуса характеризуется меньшей экспрессией по сравнению с аллелем A2, что ведет к снижению плотности рецепторов [J. Thompson et al., 1997]. Полиморфизм 5-HTTLPR в промоторном регионе гена белка переносчика серотонина (SLC6A4) обуславливает существование двух основных аллелей: L (длинный), с наличием 16 повторов фрагмента в 20 нуклеотидов, и S (короткий) с наличием 14 повторов этого фрагмента. Генотип L/L ассоциирован со способностью носителя этого генотипа осуществлять обратный захват серотонина из синаптической щели примерно в 2 раза быстрее, чем при генотипе S/L и S/S [A. Neils et al., 1996; В. Е. Голимбет с соавт., 2010].

Нами не обнаружено различий в распределении частот генотипов и аллелей по анализируемым полиморфизмам между пациентами с шизофренией, психически здоровыми субъектами и лицами с высоким клиническим риском развития психоза.

Анализ влияния **полиморфизма rs4680 гена COMT** на когнитивные параметры показал различия вербального интеллекта: более низкие показатели у гомозигот по валину по сравнению с носителями метионинового аллеля ($U=290,5$; $p=0,012$; $d = 0,69$). При выполнении теста WCST у носителей генотипа Val/Val отмечено большее количество персеверативных ошибок ($U=894,0$; $p=0,045$; $d=0,49$). По результатам теста IST показано, что гомозиготы по валину тратили меньше времени на принятие решений ($U=306,0$; $p=0,009$; $d=0,65$), реагировали при меньшей вероятности правильного ответа ($U=347,5$; $p=0,037$; $d=0,57$), использовали меньший объем информации для принятия решения (показатель «IST количество открытых квадратов», $U=354,0$; $p=0,046$; $d=0,58$), чем носители метионинового аллеля (генотипы Val/Met и Met/Met). То есть, гомозиготы по валину действовали более импульсивно, менее продуманно при принятии решения, чем носители других генотипов. Показана связь полиморфного локуса Val158Met гена COMT с базисным симптомом «замедление мышления» (худшие показатели у носителей генотипа Val/Val по сравнению с носителями аллеля Met ($U=886,0$; $p<0,05$; $d=0,50$)). У носителей аллеля Val полиморфизма rs4680 гена COMT отмечалась большая выраженность симптомов «дезорганизация речи» ($U=996,0$; $p<0,01$; $d=0,34$), «наблюдаемые когнитивные изменения» ($U=1031,0$; $p<0,01$; $d=0,58$) и «апатия/ абулия» ($U=1085,5$; $p<0,05$; $d=0,46$) по сравнению с генотипом Met/Met.

Анализ влияния **полиморфизма TaqIA гена DRD2 (rs1800497)** на когнитивные параметры выявил различия по показателям скорости реакции с лучшими показателями у носителей аллеля A1 (тест RTI; $U=532,0$; $p<0,05$; $d=0,58$); правильности быстрой обработки визуальной информации с лучшими

показателями также у носителей аллеля A1 (тест RVP; $U=437,0$; $p<0,05$; $d=0,71$). Также достоверной оказалась ассоциация носительства полиморфного локуса DRD2TaqlA с симптомом «нарушения экспрессивной речи», который был выше у лиц, имеющих генотип A2A2 ($U=1030,5$; $p<0,01$; $d=0,57$). Данный показатель подразумевает субъективно ощущаемые трудности в вербальной экспрессии с отдельной проблемой в подборе адекватных слов.

Носительство аллеля S полиморфного локуса 5-HTTLPR гена переносчика серотонина ассоциировано с худшими показателями зрительной памяти (тест PAL, $U=377,0$; $p<0,05$; $d=0,59$), скорости реакции (тест RTI, $U=342,0$; $p<0,05$; $d=0,64$), исполнительских функций (тест IED, $U=383,5$; $p<0,05$; $d=0,52$), быстрой обработки визуальной информации и оперативной памяти (тест RVP, $U=323,5$; $p<0,05$; $d=0,69$).

Достоверного предикторного влияния полиморфизмов rs4680 COMT (ОШ=6,95; 95% ДИ 0,77–62,96), 5-HTTLPR (ОШ=0,97; 95% ДИ 0,16–5,68), DRD2Tag1A (ОШ=3,24; 95% ДИ 0,33–31,74) на развитие психоза в нашем исследовании не выявлено.

По влиянию на показатель «динамика состояния» значимо оказалось носительство S аллеля гена белка переносчика серотонина (5-HTTLPR). В отличие от носителей генотипа L/L (ОШ=7,5; 95% ДИ 1,72–32,8) у носителей короткого S аллеля чаще в дальнейшем наблюдалось ухудшение психического состояния и социального функционирования. Графически данные представлены на рисунке 3.

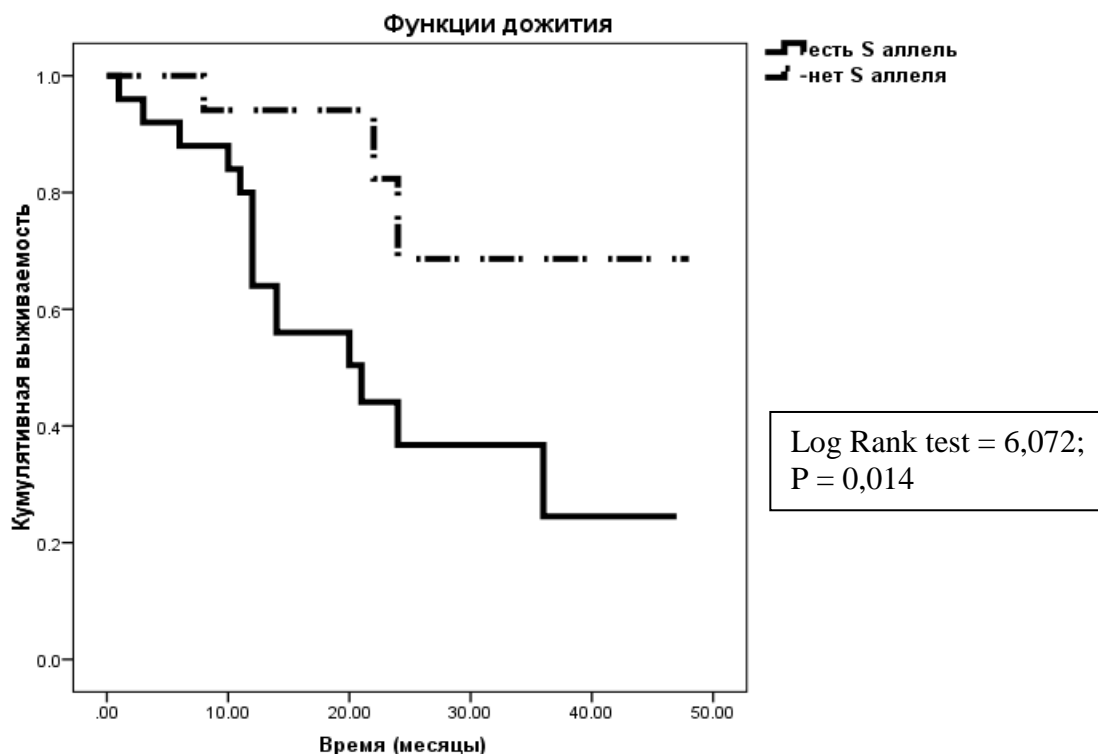


Рисунок 3. – Кривые Каплана–Мейера по оценке динамики состояния в зависимости от носительства S аллеля гена переносчика серотонина (5-HTTLPR)

По результатам нашего исследования достоверного предикторного влияния полиморфизмов rs4680 COMT (ОШ=1,61; 95% ДИ 0,45–7,76) и DRD2Tag1A (ОШ=1,44; 95% ДИ 0,46–4,52) на показатель «динамика состояния» не выявлено.

Данные по наиболее значимым предикторам развития психоза в группе СРПП с указанием относительного риска (HR) представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для каждого предиктора развития психоза индивидуально

Показатели	B	SE	Тест Вальда	p	HR (95% CI)
Показатель GAF	-0,038	0,011	11,895	0,001	0,96 (0,94–0,98)
«Поздний» продром	1,167	0,331	12,440	0,000	3,21 (1,68–6,14)
Необычное содержание мыслей	0,859	0,195	19,449	0,000	2,36 (1,61–3,45)
«Невычурные» идеи	0,387	0,117	10,908	0,001	1,47 (1,17–1,85)
Нарушения восприятия	0,549	0,129	18,220	0,000	1,73 (1,35–2,23)
Дезорганизация речи	0,253	0,120	4,419	0,036	1,29 (1,02–1,63)
Наблюдаемое притупление аффекта	0,744	0,260	8,181	0,004	2,10 (1,26–3,50)
Социальная изоляция	0,413	0,128	10,332	0,001	1,51 (1,18–1,94)
Нарушения ролевого функционирования	0,343	0,105	10,560	0,001	1,41 (1,15–1,73)
Дезорганизованное поведение	0,409	0,110	13,726	0,000	1,51 (1,21–1,87)
«Наплывы мыслей»	0,714	0,262	7,427	0,006	2,04 (1,22–3,41)
«Нестойкие идеи отношения»	1,971	0,935	4,442	0,035	7,18 (1,15–44,89)
PAL (предъяв.)	0,330	0,140	5,553	0,018	1,39 (1,06–1,83)
IST (верно)	-1,028	0,406	6,423	0,011	0,36 (0,16–0,79)
WCST (верно)	-0,071	0,027	7,262	0,007	0,93 (0,88–0,98)
Память на лица	-0,402	0,173	5,417	0,020	0,67 (0,48–0,94)

Для создания моделей развития психоза и динамики состояния мы применили метод пропорциональных рисков Кокса. В итоговую модель вошло 3 переменных (в соответствии со шкалой CAARMS):

- «необычное содержание мыслей» (CAARMS 1.1);
- «нарушения восприятия» (CAARMS 1.3);
- «нарушения ролевого функционирования» (CAARMS 5.1).

Результирующее уравнение данной модели выглядит следующим образом:

$$PI = [0,524 * CAARMS 1.1] + [0,47 * CAARMS 1.3] + [0,405 * CAARMS 5.2], \quad (1)$$

где PI – прогностический индекс.

AUC = 0,86 (95% ДИ 0,78–0,93). Точка диагностически значимого значения (cut-off point) для прогностического индекса равна 1,13 при показателях чувствительности 78% и специфичности 87%. Позитивная

предикторная значимость данной модели составляет 50,9% (95% ДИ 37,1–64,7), негативная предикторная значимость – 95,8% (95% ДИ 91,8–98,2).

Для показателя «динамика состояния» нами была создана модель, позволяющая прогнозировать *ухудшение состояния* не только за счет развития психоза, но и за счет снижения показателей психосоциального функционирования. В итоговую модель вошло 3 переменных:

- «необычное содержание мыслей» (CAARMS 1.1);
- «нарушения восприятия» (CAARMS 1.3);
- носительство S аллеля полиморфного локуса гена 5-HTTLPR.

Результирующее уравнение данной модели применительно к конкретному пациенту выглядит следующим образом:

$$\text{PI}d = [1,097 * \text{CAARMS 1.1}] + [0,358 * \text{CAARMS 1.3}] + [1,425 * \text{носительство S аллеля 5-HTTLPR}], \quad (2)$$

где PI_d – прогностический индекс динамики состояния.

AUC в данном случае был равен 0,66 (CI 0,52–0,84). Точка диагностически значимого значения (cut-off point) для прогностического индекса равна 1,43 при показателях чувствительности 61% и специфичности 92%. По результатам анализа верно предсказанных случаев согласно прогностическому индексу позитивная предикторная значимость данной модели составила 83,3% (95% ДИ 51,6–97,9), негативная предикторная значимость 71,2% (95% ДИ 55,4–88,1).

При комплексной оценке синдрома риска первого психоза для анализа прогностической значимости отдельных параметров нами выделены две группы факторов, ассоциированных с развитием психоза. Первая группа факторов риска – **«индикаторы уязвимости»**: стабильные и относительно независимые от изменения психического состояния параметры, более выраженные в группе лиц с синдромом риска первого психоза по сравнению со здоровыми лицами без признаков данного синдрома. К «индикаторам уязвимости» отнесены факторы наследственной отягощенности психотическими расстройствами; носительство S аллеля полиморфного локуса гена 5-HTTLPR, генотипа A2A2 полиморфного локуса TaqIA гена DRD2, аллеля Val и генотипа Val/Val rs4680 гена фермента катехол-О-метилтрансферазы; клинические параметры (негативные симптомы, формальные расстройства мышления); нарушение нейрокогнитивного функционирования; социальное и семейное неблагополучие.

Вторая группа факторов **«индикаторы эпизода»** включает показатели, которые показали наибольшую предикторную значимость в отношении последующего развития психоза. К наиболее значимым клиническим

проявлениям отнесены: наличие ослабленных психотических симптомов; соответствие критериям «позднего продрома»; нарушения ролевого функционирования; некоторые базисные симптомы (вмешивающиеся мысли, наплывы мыслей, нестойкие идеи отношения). Среди нейрокогнитивных параметров предикторной значимостью в нашем исследовании обладали тесты, оценивающие зрительную память (PAL), принятие решений и контроль реакции (IST), память на лица. Из социально-демографических показателей значимо было снижение глобальной оценки функционирования при первичной оценке (точка диагностически значимого уровня 58 баллов по шкале GAF).

Развитие заболевания можно представить интегративной схемой (рисунок 4), основанной на концепции эндофенотипов, модели «стресс-уязвимость» в этиопатогенезе шизофрении, стадийной модели заболевания.



ПС – позитивные симптомы; НС – негативные симптомы; БС – базисные симптомы;
ФРМ – формальные расстройства мышления; КВП – когнитивные вызванные потенциалы;
ПАВ – психоактивные вещества

Рисунок 4. – Интегративная схема развития синдрома риска первого психоза

Согласно предложенной схеме синдром риска первого психоза можно рассматривать как клинический эндофенотип шизофрении, отражающий большую вероятность прогрессирования состояния, хотя и не исключительно в шизофренические психозы. Существует несомненная генетическая предрасположенность к развитию психотических расстройств, во многом общая для шизофрении, биполярного расстройства, шизоаффективного расстройства. Факторами «риска» развития психоза можно считать носительство S аллеля полиморфного локуса 5-HTTLPR гена переносчика серотонина, генотипа A2A2 полиморфного локуса TaqIA гена дофаминовых

рецепторов второго типа (DRD2), генотипа Val/Val и аллеля Val полиморфного локуса rs4680 гена фермента катехол-О-метилтрансферазы. Как вытекает из приведенных выше результатов исследования, у носителей перечисленных полиморфизмов хуже показатели нейрокогнитивного функционирования, расцениваемые как эндофенотипы шизофрении. Также нами показано, что имеются худшие показатели нейрокогнитивного функционирования в группе лиц с синдромом риска первого психоза по сравнению со здоровыми лицами, по таким параметрам, как исполнительские функции, оперативная память, внимание, компоненты социального интеллекта (распознавание эмоциональных выражений лиц, память на лица), когнитивные вызванные потенциалы. Однако изолированно эти показатели не обладают высокой предикторной значимостью для развития психоза. Основные проявления синдрома риска первого психоза (позитивные, негативные, базисные симптомы, формальные расстройства мышления) можно рассматривать как «клинический эндофенотип» шизофрении. Клинические симптомы СРПП, в свою очередь, ассоциированы с нейрокогнитивными показателями. В итоговую модель предикции психоза вошли в первую очередь клинические показатели, при этом отражающие наиболее яркие, очевидные феномены (позитивные симптомы: нарушения мышления, восприятия, а также нарушения ролевого функционирования).

Учитывая выявленные закономерности прогрессирования состояния при синдроме риска первого психоза представлена следующая схема ведения таких пациентов (рисунок 5).

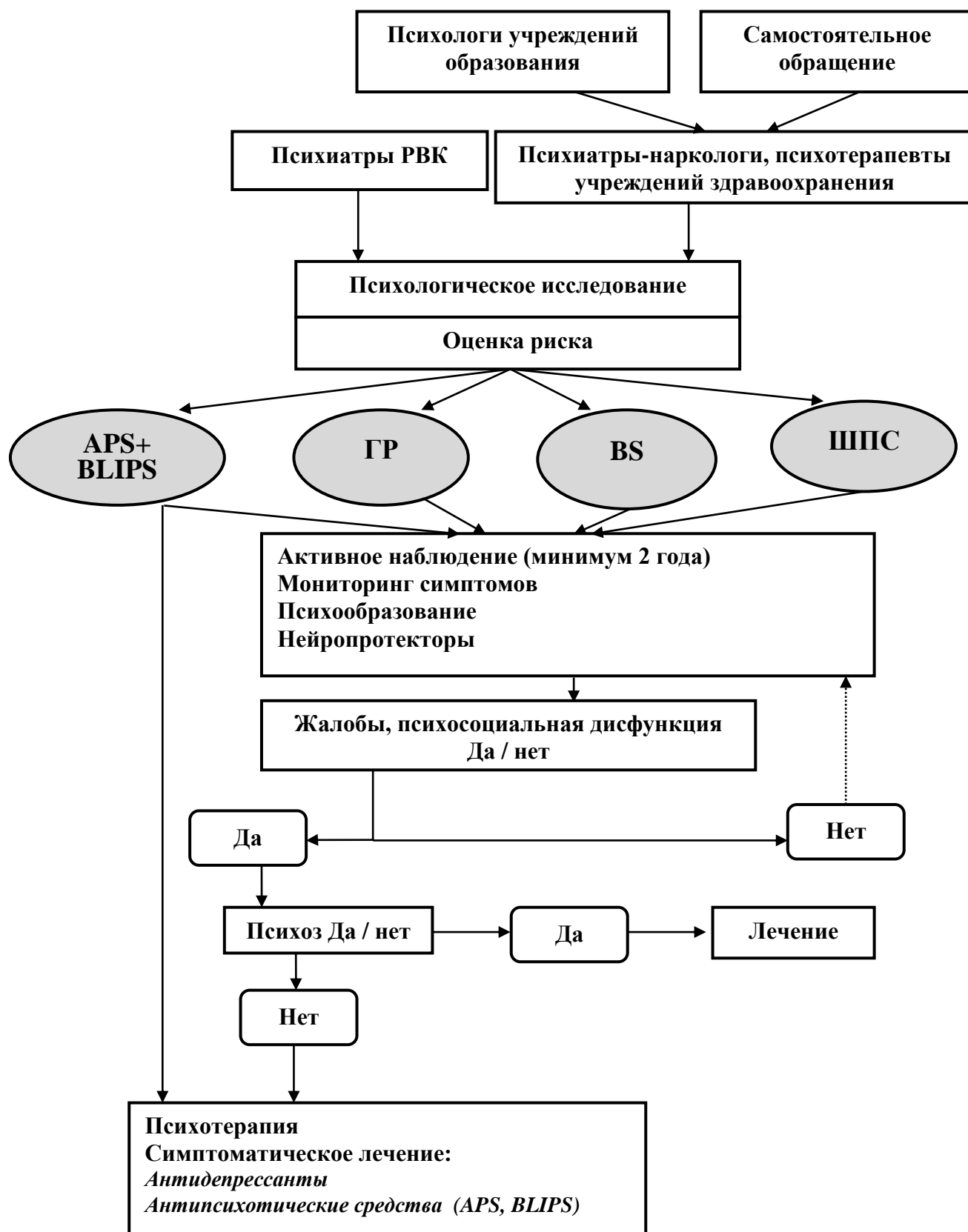


Рисунок 5. – Алгоритм ведения пациентов с синдромом риска первого психоза

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Правомерность выделения синдрома риска первого психоза определяется:

– наличием в его структуре комплекса клинических, нейрокогнитивных, патопсихологических особенностей, характерных для шизофрении, но меньшей степени выраженности, которые позволяют дифференцировать группу синдрома риска первого психоза от здоровой популяции;

– его предикторной значимостью для последующего развития психоза (положительная предикторная значимость 31,7% (95% ДИ 23,6–40,71%); отрицательная предикторная значимость 99,2% (95% ДИ 95,8–99,9%), чувствительность 97,5% (95% ДИ 86,8–99,6%), специфичность 60,6% (95% ДИ 53,7–67,2%));

– сопутствующими нарушениями психосоциального функционирования, предопределяющими необходимость обращения за психологической, психиатрической помощью (27,7%) еще на этапе до развития психоза;

– ухудшением психосоциального функционирования в динамике даже в случае отсутствия психотических расстройств в катамнезе у большинства (65,8%) лиц с синдромом риска первого психоза [1, 3, 5, 6, 8, 9, 18, 22, 23, 25, 30, 31, 33, 44].

2. Критерии, основанные на проявлениях шизофренического патопсихологического симптомокомплекса позволяют с высокими показателями чувствительности (87,5%; 95% ДИ 73,2–95,8%) и специфичности (66,2%; 95% ДИ 59,4–72,5%) вычленять людей, у которых в ближайшем катамнезе развиваются психотические расстройства. При этом формальные расстройства мышления, как основа данного симптомокомплекса, присутствуют у 88,5% (ДИ 83,9–91,9%) всех лиц с синдромом риска первого психоза.

Выраженность формальных расстройств мышления ассоциирована с продуктивными (дезорганизация речи), негативными (притупление аффекта, неадекватный аффект), поведенческими (нарушения ролевого функционирования, дезорганизованное / стигматизирующее поведение) симптомами, характерными для синдрома риска первого психоза; а также с когнитивными параметрами: более низкими показателями вербального и невербального интеллекта, худшим выполнением тестов исполнительского функционирования, контроля реакции и принятия решений [1, 3, 5, 6, 7, 9, 17, 18, 29, 35, 47].

3. Синдром риска первого психоза является состоянием с множеством возможных исходов, включая:

– психотические (31,7%) расстройства, из их числа в 77% случаев шизофренического спектра;

- невротические и связанные со стрессом расстройства (25,2%);
- психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ (17,1%);
- редукцию проявлений синдрома риска первого психоза с улучшением психосоциальной адаптации (13,8%) [1, 9, 22, 38, 40].

4. Синдром риска первого психоза ассоциирован с нарушением нейрокогнитивного функционирования в областях исполнительских функций, оперативной памяти, планирования, зрительной памяти, скорости реакции, внимания, качества сбора и оценки информации, предшествующей принятию решения и контроля реакции; нарушением направленного внимания и оперативной памяти по данным когнитивных вызванных потенциалов Р300. Показатели когнитивного функционирования связаны с характерными симптомами синдрома риска первого психоза (наблюдаемым притуплением аффекта, алогией).

Нарушение социальных когниций в области эмоционального процессинга при синдроме риска первого психоза:

- позволяет дифференцировать субъектов, имеющих клинически высокий риск развития психоза, от здоровых лиц и страдающих шизофренией по показателям памяти на лица и способности распознавать эмоциональные выражения лиц;

- связано с клинической картиной синдрома риска первого психоза по показателям: субъективных когнитивных изменений, алогии, базисных симптомов («нарушения рецептивной речи», «нарушения абстрактного мышления»), наблюдаемого притупления аффекта [1, 2, 3, 14, 16, 18, 19, 20, 24, 26, 32, 34, 37, 39, 41, 45, 46].

5. С носительством генотипа Val/Val и аллеля Val полиморфного локуса rs4680 гена фермента катехол-О-метилтрансферазы, генотипа A2/A2 полиморфного локуса TaqIA (rs1800497) гена дофаминовых рецепторов второго типа (DRD2) и аллеля S полиморфного локуса гена переносчика серотонина (5-HTTLPR) связан риск развития психоза посредством влияния на эндофенотипы шизофрении (нейрокогниции и клинические симптомы). У носителей S аллеля полиморфного локуса гена 5-HTTLPR с проявляющимся синдромом риска первого психоза наблюдаются худшие исходы (развитие психических расстройств психотического и непсихотического регистра, снижение социальной адаптации) по сравнению с носителями генотипа L/L полиморфного локуса гена 5-HTTLPR (ОШ=7,5; 95% ДИ 1,72–32,8) [1, 10, 11, 12, 13, 15, 21, 48, 49].

6. Предикторами развития психоза при синдроме риска первого психоза являются:

– социально-демографические параметры: показатель глобальной оценки функционирования (HR =0,96; 95%ДИ 0,94 – 0,98);

– клинические параметры: необычное содержание мыслей (HR=2,36; 95% ДИ 1,61–3,45), «невычурные» идеи (HR=1,47; 95% ДИ 1,17–1,85), нарушения восприятия (HR=1,73; 95% ДИ 1,35–2,23), дезорганизация речи (HR=1,29; 95% ДИ 1,02–1,63), наблюдаемое притупление аффекта (HR=2,10; 95% ДИ 1,26–3,50), социальная изоляция (HR=1,51; 95% ДИ 1,18–1,94), нарушения ролевого функционирования (HR=1,41; 95% ДИ 1,15–1,73), дезорганизованное / стигматизирующее поведение (HR=1,51; 95% ДИ 1,21–1,87), базисные симптомы «наплывы мыслей» (HR=2,04; 95% ДИ 1,22–3,41) и «нестойкие идеи отношения» (HR=7,18; 95% ДИ 1,15–44,89);

– параметры нейрокогнитивного функционирования в области исполнительских функций (HR=0,93; 95% ДИ 0,88–0,98), зрительной памяти (HR=1,39; 95% ДИ 1,06–1,83), принятия решений и контроля реакции (HR=0,36; 95% ДИ 0,16–0,79), памяти на лица (HR=0,67; 95% ДИ 0,48–0,94) [1, 9, 21, 22, 27, 28, 42, 43, 50].

7. Разработанная по результатам многофакторного анализа прогностическая модель развития психоза, включающая клинические показатели необычного содержания мыслей, нарушений восприятия и нарушений ролевого функционирования, позволяет оценить индивидуальный риск развития психоза. Модель, отражающая высокую вероятность ухудшения состояния в динамике (за счет развития всего спектра психических и поведенческих расстройств, снижения психосоциальной адаптации), включает наличие ослабленных психотических симптомов (необычного содержания мыслей и нарушений восприятия) и носительства S аллеля полиморфного локуса гена переносчика серотонина 5-HTTLPR). Целесообразен дифференцированный подход к ведению пациентов с синдромом риска первого психоза в зависимости от индивидуального риска с тщательным мониторингом состояния на протяжении как минимум 2 лет [1, 4, 5, 18, 22, 28, 36, 43].

Рекомендации по практическому применению результатов

1. Использование разработанного метода диагностики психотических расстройств шизофренического спектра на продромальном этапе позволит врачам психиатрам-наркологам, врачам-психотерапевтам, психологам и другим специалистам, работающим с подростками и молодыми людьми, участвующим в решении экспертных вопросов, диагностировать состояния клинически высокого риска развития психоза [51].

2. Рекомендовано проведение патопсихологического исследования с оценкой расстройств мышления в случаях подозрения на синдром риска первого психоза, так как это позволяет объективизировать состояние пациента

даже в ситуациях диссимуляции имеющихся проблем. Также показана необходимость активного опроса пациента относительно имеющихся симптомов, так как в качестве активных жалоб такие симптомы редко предъявляются при первичном контакте [51].

3. Врачам психиатрам-наркологам при организации наблюдения за лицами с синдромом риска первого психоза рекомендуется тщательный мониторинг состояния на протяжении как минимум 2 лет с оценкой в первую очередь клинических симптомов, социального функционирования, употребления психоактивных веществ.

4. В диагностически сложных ситуациях с неоднозначными клиническими данными рекомендовано углубленное нейропсихологическое обследование с выявлением индикаторов уязвимости к развитию психоза, а также определенную помощь может оказать молекулярно-генетическое исследование [51–53].

5. При проведении военно-врачебной экспертизы, с учетом повышенных требований к состоянию психического здоровья и стрессоустойчивости военнослужащих, рекомендуется использовать наиболее чувствительный подход с выявлением любой из групп критериев (ослабленных психотических симптомов, коротких самопроходящих психотических симптомов, сочетания генетического риска с нарушением функционирования, базисных симптомов, проявлений шизофренического патопсихологического симптомокомплекса), с возможностью предоставления отсрочки от призыва и динамического наблюдения врача психиатра-нарколога [51].

6. При планировании и проведении лечебно-профилактических мероприятий рекомендуется использовать дифференцированный подход в зависимости от выявленных симптомов. Так, целесообразно использовать фармакологические вмешательства (назначение антипсихотических средств) при наличии более специфичных критериев при максимальной вероятности прогрессирования состояния, основанных на разработанной нами модели (ослабленные позитивные симптомы и нарушения ролевого функционирования) [4, 36].

7. Выявление профиля нейрокогнитивных нарушений в области как базовых, так и социальных когний может служить основой для создания программы нейрокогнитивного тренинга при синдроме риска первого психоза, в том числе и на базе уже существующего метода нейрокогнитивной реабилитации пациентов с шизофренией.

8. Выявлены клинически значимые маркеры развития психоза – показатели исполнительских функций, зрительной памяти, внимания, распознавания эмоций, памяти на лица, формальные расстройства мышления, когнитивные вызванные потенциалы, особенности генетического

полиморфизма (5-HTTLPR, DRD2 TaqIA, COMT rs4680), которые можно использовать с учетом уже имеющейся оснащенности учреждений здравоохранения.

9. Учитывая выявленную коморбидность синдрома риска первого психоза с расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ, специалистам, работающим с наркологическими пациентами, особенно подростковым наркологам, рекомендовано выявлять состояния клинически высокого риска развития психоза и с учетом этого проводить лечебно-профилактические мероприятия [51, 52].

10. Смещение фокуса внимания специалистов, работающих в сфере охраны психического здоровья, на ранние стадии заболеваний шизофренического спектра позволит раньше начинать индикаторную профилактику, проводить своевременную терапию в случае развития психоза или других психических расстройств, что позволит предотвратить социальную дезадаптацию и инвалидизацию пациентов [4, 36].

11. При проведении профориентации молодежи и профессионального отбора рекомендовано выявлять предикторы развития психоза с проведением соответствующей разъяснительной работы и выбором профессионального маршрута, исключающего повышенные эмоциональные нагрузки, активный контакт с людьми, жестко регламентированные условия труда с необходимостью постоянной концентрации внимания.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Монография

1. Скугаревская, М. М. Продром шизофрении: Синдром риска первого психоза: монография / М. М. Скугаревская. – Минск: БГУ, 2014. – 183 с.

Статьи в рецензируемых научных изданиях

2. Обьедков, В. Г. Компоненты кратковременной памяти и их состояние при шизофрении / В. Г. Обьедков, Т. И. Тетеркина, М. М. Скугаревская // Медицинская панорама. – 2008. – № 7. – С. 13–16.

3. Скугаревская, М. М. Продром шизофрении. Оценка риска развития психоза / М. М. Скугаревская // Психиатрия. – 2009. – № 4. – С. 71–79.

4. Скугаревская, М. М. Профилактика шизофрении!?! / М. М. Скугаревская, Н. Н. Потехина // Психиатрия, психотерапия и клинич. психология. – 2012. – № 1. – С. 96–104.

5. Скугаревская, М. М. Продром шизофрении. Синдром риска первого психоза / М. М. Скугаревская, А. В. Копытов, О. А. Скугаревский // Психическое здоровье. – 2012. – № 5. – С. 64–70.

6. Скугаревская, М. М. Проблемные вопросы военно-врачебной (психолого-психиатрической) экспертизы призывников / М. М. Скугаревская, В. И. Сачек, О. А. Скугаревский // Военная медицина. – 2012. – № 2. – С. 40–44.

7. Скугаревская, М. М. Формальные расстройства мышления в структуре психических расстройств / М. М. Скугаревская, Ю. Г. Фролова // Психиатрия, психотерапия и клинич. психология. – 2013. – № 2. – С. 78–88.

8. Острые психозы среди военнослужащих срочной службы: возможные пути профилактики и ранней диагностики / М. М. Скугаревская, В. И. Сачек, О. В. Колбасова, А. И. Старцев // Военная медицина. – 2013. – № 3. – С. 18–24.

9. Скугаревская, М. М. Состояния высокого риска развития психоза: анализ случаев последующих поступлений в РНПЦ психического здоровья / М. М. Скугаревская // Военная медицина. – 2013. – № 3. – С. 66–69.

10. Скугаревская, М. М. Когнитивное функционирование у лиц с клинически высоким риском развития психоза в зависимости от полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы / М. М. Скугаревская, И. М. Голоенко, О. А. Скугаревский // Здравоохранение. – 2013. – № 8. – С. 4-9.

11. Скугаревская, М. М. Генетические аспекты синдрома риска первого психоза: полиморфизм гена белка переносчика серотонина нейрокогниции / М. М. Скугаревская, И. М. Голоенко, А. С. Кондратенко // Медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 39–43.

12. Скугаревская, М. М. Клиническая картина синдрома риска первого психоза в зависимости от полиморфизма генов, участвующих в регуляции

обмена дофамина и серотонина / М. М. Скугаревская, И. М. Голоенко // Психиатрия, психотерапия и клинич. психология. – 2013. – № 4. – С. 8–15.

13. Риск развития шизофрении в контексте полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы / М. М. Скугаревская, В. Г. Обьедков, И. М. Голоенко, Е. А. Аксенова // Психическое здоровье. – 2013. – № 5. – С. 23–29.

14. Скугаревская, М. М. Нарушение распознавания эмоций и памяти на лица как маркер риска развития психоза / М. М. Скугаревская, Н. В. Хоменко // Психическое здоровье. – 2013. – № 11. – С. 32–36.

15. Скугаревская, М. М. Генетический полиморфизм DRD2TagA1 как фактор формирования эндофенотипов шизофрении в группе клинически высокого риска развития психоза / М. М. Скугаревская, И. М. Голоенко // Здравоохранение. – 2014. – № 1. – С. 4–8.

16. Скугаревская, М. М. Исполнительские функции при синдроме риска первого психоза / М. М. Скугаревская // Мед. журн. – 2014. – № 2. – С. 100–103.

17. Формальные расстройства мышления при синдроме риска первого психоза / М. М. Скугаревская, Н. А. Данилевич, Ю. В. Кремень, Е. И. Кудина // Мед. журн. – 2014. – № 2. – С. 104–107.

18. Скугаревская, М. М. Синдром ослабленного психоза – новый диагноз в психиатрии? / М. М. Скугаревская // Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. – 2014. – № 2. – С. 40–43.

19. Скугаревская, М. М. Нейрокогнитивное функционирование при синдроме риска первого психоза / М. М. Скугаревская, Л. З. Ситько, Е. А. Наконечная // Психиатрия, психотерапия и клинич. психология. – 2014. – № 3. – С. 33–43.

20. Скугаревская, М. М. Когнитивные вызванные потенциалы P300 при синдроме риска первого психоза / М. М. Скугаревская, М. Ф. Минзер // Медицинская панорама. – 2014. – № 5. – С. 5–8.

21. Скугаревская, М. М. Синдром риска первого психоза: генетические предпосылки прогрессирования состояния / М. М. Скугаревская, И. М. Голоенко, Н. И. Буйская // Мед. журн. – 2015. – № 1. – С. 121–124.

22. Синдром риска первого психоза: клинические предпосылки прогрессирования состояния / М. М. Скугаревская, Н. И. Буйская, А. И. Старцев, И. В. Кононович // Здравоохранение. – 2015. – № 4. – С. 35–39.

Научные статьи в журналах и сборниках

23. Обьедков, В. Г. Анализ результатов исследований нарушений речи при шизофрении / В. Г. Обьедков, М. М. Скугаревская // Актуальные вопросы оказания специализированной помощи детям с нарушениями речи и психики: сб. науч.-практ. ст. / под ред. Л. Э. Макариной-Кибак. – Минск, 2009. – С. 8–10.

24. Скугаревская, М. М. Нейропсихологические особенности лиц группы риска развития шизофрении / М. М. Скугаревская, В. Г. Обьедков // Психиатрия. – 2010. – № 1. – С. 139–140.

25. Скугаревская, М. М. Базисные симптомы как предикторы развития психоза / М. М. Скугаревская // Психолог. журн. – 2011. – № 1–2. – С. 63–70.

26. Скугаревская, М. М. Высокий риск развития психоза шизофренического спектра в контексте когнитивной дисфункции / М. М. Скугаревская, Е. И. Скугаревская // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики: сб. науч. тр. В 2 т. / Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский [и др.]. – Минск, 2011. – Т. 2. – С. 67.

27. Скугаревская, М. М. Синдром риска первого психоза: нейропсихологические предпосылки прогрессирования состояния / М. М. Скугаревская // Психолог. журн. – 2013. – № 1–2. – С. 82–89.

28. Скугаревский, О. А. Возможности ранней диагностики и профилактики психозов / О. А. Скугаревский, М. М. Скугаревская // Вестн. психиатрии и психологии Чувашии – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 10–25.

Материалы конференций

29. Скугаревская, М. М. Выявление состояний высокого риска развития психоза / М. М. Скугаревская // Методологические и методические проблемы изучения донозологического статуса в экстремальных условиях: материалы 4-й междунар. науч. конф., Санкт-Петербург, 18–19 дек. 2008 г. / под общ. ред. М. П. Захарченко. – СПб., 2008. – С. 272–273.

30. Скугаревская, М. М. Выявление риска развития психоза среди призывников / М. М. Скугаревская, С. Л. Сакович // Психиатрия и современное общество: материалы III съезда психиатров и наркологов Респ. Беларусь, Минск, 3–4 дек. 2009 г. – Минск, 2009. – С. 94–95.

31. Скугаревская, М. М. Нейропсихологические особенности лиц группы риска развития шизофрении / М. М. Скугаревская, В. Г. Обьедков // Психиатрия и современное общество: материалы III съезда психиатров и наркологов Респ. Беларусь, Минск, 3–4 дек. 2009. – Минск, 2009. – С. 246–247.

32. Скугаревская, М. М. Нейропсихологические особенности у лиц с высоким риском развития шизофрении / М. М. Скугаревская // Донозоология-2009. Проблемы здорового образа жизни: материалы V междунар. науч. конф., Санкт-Петербург, 17–18 дек. 2009 г. / под общ. ред. М. П. Захарченко, Ю. А. Щербука. – СПб., 2009. – С. 433–435.

33. Скугаревская, М. М. Концепция базисных симптомов при оценке риска развития психоза / М. М. Скугаревская, О. А. Скугаревский // Современные направления в лечении и реабилитации психических и поведенческих расстройств: материалы респ. науч.-практ. конф. / отв. ред. М. А. Ассанович. – Гродно, 2010. – С. 164–168.

34. Скугаревская, М. М. Социальные когниции и исполнительские функции у лиц с высоким клиническим риском развития психоза / М. М. Скугаревская, О. А. Скугаревский // Психосоциальная адаптация в трансформирующемся обществе: психология здоровья и здорового образа жизни: материалы III междунар. науч. конф., Минск, 19–20 мая 2011 г. / БГУ; редколл.: И. А. Фурманов [и др.]. – Минск, 2011. – С. 334–336.

35. Скугаревская, М. М. Возможности раннего выявления состояний высокого риска развития психоза среди подростков и молодых лиц / М. М. Скугаревская // Актуальные проблемы здорового образа жизни в современных условиях: материалы респ. науч.-практ. конф., Минск, 27 мая 2011 г. / Акад. МВД Респ. Беларусь; редколл.: М. Ю. Кашинский [и др.]. – Минск, 2011. – С. 224–227.

36. Скугаревская, М. М. Продром шизофрении: возможные вмешательства / М. М. Скугаревская // Актуальные вопросы диагностики, терапии и реабилитации психических и поведенческих расстройств: материалы междунар. конф., посвящ. 50-летию каф. психиатрии и наркологии ГрГМУ, Гродно, 15 июня 2012 г. / ГрГМУ; редколл.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2012. – С. 261–264.

37. Скугаревская, М. М. Нейробиологические предпосылки развития психозов подросткового возраста / М. М. Скугаревская // Психиатрия, психотерапия и клинич. психология. – 2012. – Прилож. [Социально-психологические аспекты психических и поведенческих расстройств: материалы респ. науч.-практ. конф., Минск, 30 нояб. 2012 г.]. – С. 38–40.

38. Скугаревская, М. М. Синдром риска первого психоза: катamnестическая оценка поступлений в РНПЦ психического здоровья / М. М. Скугаревская, А. И. Старцев // Психиатрия, психотерапия и клинич. Психология. – 2013. – Прилож. [Актуальные проблемы зависимых форм поведения: материалы респ. науч.-практ. конф., Минск, 21 июня 2013 г.]. – 2013. – С. 102–107.

39. Скугаревская, М. М. Предикция высокого риска первого психоза по результатам нистагмографии / М. М. Скугаревская, И. В. Обьедков // Междисциплинарный подход к терапии и реабилитации психических расстройств: материалы III Межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. Всемир. Дню психического здоровья, Тула, 18 октября 2013 г. – Тула, 2013. – С. 44–45.

40. Скугаревская, М. М. Катamnестическая оценка синдрома риска первого психоза / М. М. Скугаревская, А. И. Старцев // Клинико-психологические аспекты медицинской практики: материалы обл. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию медико-психолог. ф-та УО «ГрГМУ», Гродно, 25 окт. 2013 г. – Гродно, 2013. – С. 189–193.

41. Скугаревская, М. М. Когнитивные вызванные потенциалы P300 при клинически высоком риске развития психоза / М. М. Скугаревская, М. Ф. Минзер // Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность? : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 14–17 мая 2014 г. – СПб., 2014. – С. 67–68.

42. Скугаревская, М. М. Преди́кция психоза у лиц призывного возраста / М.М. Скугаревская, О.В. Колбасова // Проблемы борьбы с преступностью и подготовки кадров для правоохранительных органов: материалы междунар. науч.-практ. конф. Акад. МВД Респ. Беларусь, Минск, 3 апр. 2015 г. / Акад. МВД Респ. Беларусь; редколл.: А. В. Яскевич [и др.]. – Минск, 2015. – С. 317–318.

43. Скугаревская, М. М. Синдром риска первого психоза: предикторы прогрессирования состояния [электронный ресурс] / М. М. Скугаревская, О. А. Скугаревский // Новые технологии в клинической психологии и психотерапии: сб. материалов респ. науч.-практ. семинара с междунар. участием, посвящ. 20-летию каф. мед. психологии и психотерапии УО «ГрГМУ», Гродно, 24 апр. 2015 г. / отв. ред. М. А. Ассанович. – Гродно, 2015. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 318–326.

Тезисы докладов конференций

44. Скугаревская М. М. Оценка риска развития психоза среди лиц призывного контингента / М. М. Скугаревская // Проблемы борьбы с преступностью и подготовки кадров для правоохранительных органов: тез. докл. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. Дню белорус. науки, Минск, 21 янв. 2011 г. / Акад. МВД Респ. Беларусь; редколл.: В. Б. Шабанов [и др.]. – Минск, 2011. – С. 251–252.

45. Skuhareuskaya, M. Neurocognition and Social cognition in early prodromal state of psychosis: preliminary results / M. Skuhareuskaya, N. Khamenka, O. Skugarevsky // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 2011. – Vol. 261, suppl. 1 [3th European Conference on Schizophrenia Research: Together for Better Treatment and Care, Berlin, Germany, Sept. 29 – Oct. 1, 2011.]. – P. 95–96.

46. Skuhareuskaya, M. Emotional processing and executive functioning in individuals with an at risk mental state for psychosis [Electronic resource] / M. Skuhareuskaya, N. Khamenka, O. Skugarevsky // 10th World Congress of Biological Psychiatry: abstract. – Prague, 2011. – 1 elect. opt. disk (CD-ROM).

47. Skuhareuskaya, M. Formal thought disorder in high-risk for psychosis individuals / M. Skuhareuskaya, Y. Fralova, N. Danilevich, E. Kudina // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 2013. – Vol. 263, suppl. 1 [4th European Conference on Schizophrenia Research: Facts and Visions, Berlin, Germany, Sept. 25–28, 2013]. – P. 104.

48. Skuhareuskaya, M. Neurocognition and cathechol-O-methyltransferase Val/Met polymorphism in high-risk for psychosis individuals / M. Skuhareuskaya, V. Objedkov, I. Halaenka // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 2013. – Vol. 263, suppl. 1 [4th European Conference on Schizophrenia Research: Facts and Visions, Berlin, Germany, Sept. 25–28, 2013]. – P. 105.

49. Khamenka, N. Mothers of Schizophrenia Patients: Features of Executive Functions and Face Recognition / N. Khamenka, M. Skuhareuskaya // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 2013. – Vol. 263, suppl. 1 [4th European Conference on Schizophrenia Research: Facts and Visions, Berlin, Germany, Sept. 25–28, 2013]. – P. 102.

50. Skuhareuskaya, M. Clinical predictors of a first psychosis in subjects at high risk for schizophrenia [Electronic resource] / M. Skuhareuskaya, N. Buyskaya, O. Skugarevsky // DGPPN 2014: abstract. – Berlin, 2014. – 1 elect. opt. disk (CD-ROM).

Инструкции по применению

51. Метод диагностики психотических расстройств шизофренического спектра на продромальном этапе: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 05.12.2013, рег. № 177-1113 / М. М. Скугаревская, А. В. Копытов, О. А. Скугаревский, Н. А. Данилевич, Л. З. Ситько, Е. А. Наконечная; Респ. науч.-практ. центр психического здоровья, Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2013. – 12 с.

52. Метод ранней диагностики зависимых форм поведения у подростков и молодых людей: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 05.12.2013, рег. № 179-1113 / А. В. Копытов, О. А. Скугаревский, М. М. Скугаревская, Н. А. Данилевич, Л. З. Ситько, Е. А. Наконечная; Респ. науч.-практ. центр психического здоровья, Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2013. – 6 с.

53. Метод диагностики социальных когнитивных функций у пациентов с шизофренией с учетом генетических и средовых факторов: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.11.2014, рег. № 104-1014 // Н. В. Хоменко, М. М. Скугаревская, А. В. Копытов, В. Г. Обьедков, И. М. Голоенко, О. А. Скугаревский; Респ. науч.-практ. центр психического здоровья, Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2014. – 10 с.

РЭЗІЮМЭ

Скугарэўская Марына Міхайлаўна

Сіндром рызыкi першага псіхозу (клініка-біялагічнае даследаванне)

Ключавыя словы: псіхоз, рызыка, шызафрэнія, прэдыктары, нейракагніцыі, эмацыянальны працэсінг, патапсіхалогія, генетычны полімарфізм, эндафенатып.

Мэта даследавання: устанавіць адметныя клініка-біялагічныя характарыстыкі сіндрому рызыкi першага псіхозу і абгрунтаваць іх значнасць для прагназавання яго цяжэння і ўдасканалення псіхіятрычнай экспертызы.

Метады даследавання: клініка-псіхапаталагічны (аслабленыя пазітыўныя, негатыўныя, базісныя сімптомы, паводзінскія і кагнітыўныя парушэнні пры сіндроме рызыкi першага псіхозу, сацыяльнае функцыянаванне), патапсіхалагічны, нейрапсіхалагічны (ацэнка базісных і сацыяльных кагніцый), малекулярна-генетычны (полімарфізм генаў катэхол-О-метылтрансферазы, дафамінавых рэцэптараў другога тыпу і пераносчыка сератаніну).

Вынікі даследавання: паказаны клінічныя, патапсіхалагічныя, нейрапсіхалагічныя асаблівасці сіндрому рызыкi першага псіхозу, якія дазваляюць ідэнтыфікаваць асоб з развіццём псіхозу ў катамнэзе. Генетычныя фактары (носьбіцтва паліморфных локусаў генаў катэхол-О-метылтрансферазы, дафамінавых рэцэптараў другога тыпу, пераносчыка сератаніну) звязаны з рызыкай развіцця псіхозу праз уплыў на эндафенатыпы шызафрэніі. Паказана прэдыктарная значнасць крытэрыяў рызыкi, заснаваных на вылучэнні шызафрэнічнага патапсіхалагічнага сімптомакомплексу. Вылучаны прэдыктары развіцця псіхозу сярод клінічных (аслабленыя пазітыўныя, негатыўныя, паводзінскія і базісныя сімптомы), нейракагнітыўных (парушэнне выканаўчых функцый, зрокавай памяці, прыняцця рашэнняў і кантролю рэакцыі, памяці на твары) і сацыяльна-дэмаграфічных параметраў. Распрацаваны прагнастычныя мадэлі развіцця псіхозу і пагаршэння стану ў дынаміцы.

Рэкамендацыі па выкарыстанні. Распрацаваны метады дыягностыкі псіхатычных расстройстваў шызафрэнічнага спектра на прадрамальным этапе рэкамендавана выкарыстоўваць ў рашэнні экспертных пытанняў, пры аказанні псіхіятрычнай дапамогі. Распрацаваны алгарытм вядзення пацыентаў з сіндромам рызыкi першага псіхозу ў практычнай ахове здароўя.

Галіна прымянення: псіхіятрыя, наркалогія, псіхатэрапія.

РЕЗЮМЕ

Скугаревская Марина Михайловна

Синдром риска первого психоза (клинико-биологическое исследование)

Ключевые слова: психоз, риск, шизофрения, предикторы, нейрокогниции, эмоциональный процессинг, патопсихология, генетический полиморфизм, эндофенотип.

Цель исследования: установить отличительные клинико-биологические характеристики синдрома риска первого психоза и обосновать их значимость для прогнозирования его течения и усовершенствования психиатрической экспертизы.

Методы исследования: клинико-психопатологический (ослабленные позитивные, негативные, базисные симптомы, поведенческие и когнитивные нарушения при синдроме риска первого психоза, социальное функционирование), патопсихологический, нейропсихологический (оценка базисных и социальных когниций), молекулярно-генетический (полиморфизм генов катехол-О-метилтрансферазы, дофаминовых рецепторов второго типа и переносчика серотонина).

Результаты исследования: показаны клинические, патопсихологические, нейропсихологические особенности синдрома риска первого психоза, позволяющие идентифицировать лиц с развитием психоза в анамнезе. Генетические факторы (носительство полиморфных локусов генов катехол-О-метилтрансферазы, дофаминовых рецепторов второго типа, переносчика серотонина) связаны с риском развития психоза посредством влияния на эндофенотипы шизофрении. Показана предикторная значимость критериев риска, основанных на выделении шизофренического патопсихологического симптомокомплекса. Выделены предикторы развития психоза среди клинических (ослабленные позитивные, негативные, поведенческие и базисные симптомы), нейрокогнитивных (нарушение исполнительских функций, зрительной памяти, принятия решений и контроля реакции, памяти на лица) и социально-демографических параметров. Разработаны прогностические модели развития психоза и ухудшения состояния в динамике.

Рекомендации по использованию. Разработанный метод диагностики психотических расстройств шизофренического спектра на продромальном этапе рекомендовано использовать в решении экспертных вопросов, при оказании психиатрической помощи. Разработан алгоритм ведения пациентов с синдромом риска первого психоза в практическом здравоохранении.

Область применения: психиатрия, наркология, психотерапия.

SUMMARY

Skuhareuskaya Maryna Michailauna

The risk syndrome for first psychosis (clinico-biological study)

Keywords: psychosis, risk, schizophrenia, predictors, neurocognition, emotional processing, pathopsychology, genetic polymorphism, endophenotype.

Objective: to identify distinctive clinical and biological characteristics of the risk syndrome for first psychosis, to assess their predictive value for the syndrom's dynamics in order to improve psychiatric assessment.

Methods: psychopathological (attenuated positive, negative, basic symptoms, behavioral and cognitive impairment in the risk syndrome for first psychosis, social functioning), pathopsychological, neuropsychological (assessment of basic and social cognition), molecular genetics (gene polymorphisms of catechol-O-methyltransferase, dopamine receptor of the second type and serotonin transporter protein).

Results: clinical, pathopsychological, neuropsychological features of the risk syndrome for first psychosis, enabling the identification of individuals with the development of psychosis in catamnesis has been revealed. It has been established that genetic factors (carriage of polymorphic loci of genes catechol-O-methyltransferase, dopamine receptor of the second type, serotonin transporter protein) are associated with the risk of psychosis through effects on endophenotypes of schizophrenia. Predictive value of risk criteria based on the "schizophrenical pathopsychological symptomocomplex" has been shown. The predictors of psychosis have been obtained among clinical (attenuated positive, negative, behavioral and basic symptoms), neurocognitive (impairment of executive functions, visual memory, decision-making and control of the reaction, face memory) and socio-demographic parameters. The predictive models of psychosis and deterioration over time have been developed.

Recommendations. The developed method for diagnosing prodromal stage of schizophrenia spectrum disorders is recommended to use during the psychiatric assessment in mental health care. An algorithm for the management of the patients with the risk syndrome for first psychosis in health care system has been developed.

The areas of application: psychiatry, narcology, psychotherapy.

Подписано в печать 09.02.16. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,48. Тираж 60 экз. Заказ 82.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.