

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.895.8-003.96-071/.085.036

НЕСТЕРОВИЧ
Анастасия Николаевна

**СИНДРОМ ДЕЗОРГАНИЗАЦИИ НА ЭТАПЕ КЛИНИЧЕСКОГО
ИСХОДА ШИЗОФРЕНИИ: КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.06 – психиатрия

Минск 2016

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

Научный руководитель: **Объедков Виктор Георгиевич,**
кандидат медицинских наук, доцент, доцент
кафедры психиатрии и медицинской
психологии учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский
университет»

Официальные оппоненты: **Королева Елена Григорьевна,**
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры медицинской психологии
и психотерапии учреждения образования
«Гродненский государственный
медицинский университет»

Александров Алексей Алексеевич,
кандидат медицинских наук, доцент,
заместитель главного врача по медицинской
части (по психиатрии) учреждения
здравоохранения «Минский областной
клинический центр «Психиатрия-
наркология»

Оппонирующая организация: государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия
последипломного образования»

Защита состоится 16 сентября 2016 года в 14.00 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: uchsovet@bsmu.by, тел. 272 55 98.

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

Автореферат разослан «_____» _____ 2016 года

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



И. А. Хрущ

ВВЕДЕНИЕ

Синдром дезорганизации представляет собой новый концепт в психиатрии, отражающий передовые тенденции современной систематики шизофрении, основанные на методах математического моделирования и пришедшие на смену устаревшему категориальному подходу с упрощенным разделением клинической картины на «позитивные» и «негативные» симптомы [N. Andreasen et al., 2005]. Его проявления включают нарушенное поведение (чужаковатость, манерность, парадоксальность поступков, агрессия, психомоторное возбуждение, ритуалы и стереотипии) и «позитивные формальные расстройства мышления» – искажение *формы* мыслительного процесса с непоследовательностью, разорванностью речи, ответами не по существу и аграмматичным построением фраз. Высокая социальная значимость синдрома дезорганизации обусловлена тем, что нарушенное поведение часто принимает форму противоправных действий, а разорванное мышление и речь делают практически невозможным продуктивный контакт врача с пациентом, «маскируют» бредовые идеи и галлюцинации (в том числе императивные «голоса», склоняющие пациента к суициду).

Синдром дезорганизации остается наименее изученной из трех психопатологических размерностей шизофрении. Результаты соответствующих клинико-биологических исследований отличаются низкой воспроизводимостью и не консолидированы в рамках единой концепции. Генетические маркеры синдрома дезорганизации удалось установить лишь в единичных работах, а данные о его средовых детерминантах фактически отсутствуют. Не разработано стратегии патогенетически обоснованной дифференцированной терапии больных шизофренией с выраженными расстройствами мышления и поведения. Усложняет ситуацию и то, что синдром дезорганизации анализировался авторами на разных этапах шизофрении, однако известно, что симптоматический профиль заболевания претерпевает существенные изменения в динамике и достигает консолидации лишь на этапе клинического исхода, отражающего последствия активного эндогенного процесса [L. Ciompi, 1988]. Комплексное изучение синдрома дезорганизации на этапе клинического исхода шизофрении с учетом клинико-биологических, социально-психологических коррелятов, средовых и генетических детерминант позволит глубже понять его природу и разработать теоретические основы его дифференцированных профилактики и лечения.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, проектами, темами. Работа выполнена в рамках проекта «Ассоциация полиморфизма генов системы метилирования ДНК с клиническими вариантами шизофрении» при

поддержке Белорусского Республиканского фонда фундаментальных исследований Национальной академии наук Беларуси (БРФФИ), грант № М13М-065 (№ госрегистрации 20131149, 2013–2015). Исследование проведено в соответствии с темой научно-исследовательской работы кафедры психиатрии и медицинской психологии Белорусского государственного медицинского университета (БГМУ) «Биологическая и психосоциальная характеристика психических и поведенческих расстройств в возрастном аспекте (диагностика, клиника, коррекция)» (№ госрегистрации 20100323, 2010–2014) и планом работы Республиканского научно-практического центра (РНПЦ) психического здоровья на 2013–2015 годы.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: установить отличительные клинико-биологические и социально-психологические особенности синдрома дезорганизации, факторы предрасположенности к нему и обосновать их значимость для разработки теоретических основ дифференцированного лечения и профилактики шизофрении на этапе клинического исхода.

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости и степень тяжести синдрома дезорганизации у пациентов, достигших этапа клинического исхода шизофрении, описать его взаимосвязь с другими феноменами заболевания.

2. Изучить связь клинико-динамических характеристик и социально-психологических показателей с синдромом дезорганизации на этапе клинического исхода шизофрении.

3. Исследовать нейропсихологические и нейрофизиологические показатели, ассоциированные с синдромом дезорганизации на этапе клинического исхода шизофрении.

4. Установить средовые факторы, ассоциированные с синдромом дезорганизации на этапе клинического исхода шизофрении.

5. Установить генетические факторы, ассоциированные с синдромом дезорганизации на этапе клинического исхода шизофрении.

6. Выявить модифицируемые факторы, значимые для разработки дифференцированных подходов к оказанию психиатрической помощи больным шизофренией с выраженным синдромом дезорганизации.

Объект исследования: пациенты 18–65 лет, достигшие этапа клинического исхода шизофрении, с различной степенью выраженности синдрома дезорганизации.

Предмет исследования: клинические проявления синдрома дезорганизации на этапе клинического исхода шизофрении, его нейрофизиологические и нейрокогнитивные эндофенотипы, средовые детерминанты, полиморфные локусы генов систем воспалительного ответа,

клеточной детоксификации, серотонинергической и дофаминергической нейротрансмиссии, метилирования.

Научная новизна:

1. Впервые проведен комплексный анализ синдрома дезорганизации на этапе клинического исхода шизофрении, включающий клинико-динамические характеристики, социально-психологические, нейропсихологические и нейрофизиологические особенности.

2. Впервые проведено клинико-генетическое исследование шизофрении на этапе клинического исхода с использованием современного dimensionalного подхода.

3. Синдром дезорганизации впервые проанализирован в контексте влияния неблагоприятных средовых факторов, отражающих особенности микросоциального окружения индивида в раннем возрасте и образа жизни.

4. Полиморфизм генов системы метилирования ДНК *DNMT1* (rs2228612) и *DNMT3b* (rs2424913) впервые исследован при шизофрении в европейской популяции на примере этнических белорусов.

5. Впервые установлен вклад полиморфных вариантов генов *MTHFR* (rs1801133) и *DNMT3b* (rs2424913) в формирование выраженного синдрома дезорганизации на этапе клинического исхода шизофрении.

6. Получены эмпирические данные, свидетельствующие об эпигенетической природе синдрома дезорганизации при шизофрении, и разработаны теоретические основы дифференцированного оказания психиатрической помощи больным шизофренией с грубыми расстройствами мышления и поведения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Синдром дезорганизации представляет собой распространенный и независимый клинический феномен в психопатологической структуре шизофрении на этапе клинического исхода, степень тяжести которого варьирует от минимальной до резко выраженной, полностью определяющей дезадаптивный характер поведения пациента: низкую продуктивность вербальной коммуникации, нелепость поступков, агрессию.

2. Пациенты с выраженным синдромом дезорганизации представляют собой особую клинически гомогенную группу, отличающуюся ранним дебютом шизофрении, наследственной отягощенностью психотическими расстройствами, низким уровнем инсайта и комплаенса, специфическими нейрокогнитивными и нейрофизиологическими нарушениями, высоким риском совершения противоправных действий и требуют дифференцированного подхода к лечению и профилактике.

3. Генетические факторы, предрасполагающие к развитию выраженного синдрома дезорганизации на этапе клинического исхода шизофрении,

включают аллель Т полиморфного локуса rs1801133 гена фермента синтеза метионина метилентетрагидрофолат редуктазы (*MTHFR*) и сочетание указанного аллеля Т гена *MTHFR* с аллелем С полиморфного локуса rs2424913 гена метилирующего фермента ДНК метилтрансферазы 3b (*DNMT3b*), что предполагает генетически детерминированное гипометилирование ДНК как эпигенетический механизм.

4. Средовые факторы, предрасполагающие к развитию выраженного синдрома дезорганизации на этапе клинического исхода шизофрении, включают: длительное проживание в крупных урбанизированных населенных пунктах (с численностью населения свыше 1,5 млн жителей), субъективно значимые психотравмирующие события раннего возраста (развод родителей до 18 лет), низкий уровень образования (менее 9 лет).

5. Выявленные средовые и генетические детерминанты выраженного синдрома дезорганизации являются модифицируемыми факторами, значимыми для разработки дифференцированных подходов к его профилактике; недостаточность инсайта и комплаенса пациентов с выраженным синдромом дезорганизации, их склонность к противоправным действиям и специфические нарушения когнитивного функционирования являются модифицируемыми факторами, значимыми для разработки дифференцированных подходов к лечению данной категории пациентов на этапе клинического исхода шизофрении.

Личный вклад соискателя ученой степени. Автором определена научная проблема, сформулирована рабочая гипотеза; проведен патентно-информационный поиск по теме исследования. Цель, задачи исследования, положения, выносимые на защиту, основные выводы диссертации и практические рекомендации сформулированы совместно с научным руководителем. Выигран грант в конкурсе для молодых ученых «Наука-М 2013» БРФФИ на научно-исследовательский проект «Ассоциация полиморфизма генов системы метилирования ДНК с клиническими вариантами шизофрении», в котором соискатель выступала в качестве руководителя и контролировала все этапы обследования пациентов, забор биологического материала и генотипирование. Соискателем лично обследованы клинически 336 больных шизофренией, проанализирована соответствующая медицинская документация и архивные данные с целью сбора анамнестических сведений, освоены лабораторно-инструментальные методы генотипирования (анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ДНК: секвенирование, рестрикция, электрофорез) и определен полиморфизм гена *MTHFR* (rs1801133) в 60 образцах биологического материала под контролем сотрудников Института генетики и цитологии НАН Беларуси. Создана электронная база данных, произведены статистическая обработка полученной информации и интерпретация

результатов, подготовлена рукопись диссертации. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых научных изданиях и представлены на научных конференциях и конгрессах. Вклад соавторов совместных публикаций заключался в техническом выполнении лабораторно-инструментальных этапов исследования (генотипирование) и экспертном сопровождении при процедуре психометрического обследования пациентов. Теоретическое обоснование исследования и методологические подходы изложены в статьях, написанных лично [2, 3, 9] и в соавторстве [5, 6, 7, 8], вклад соискателя – 90%. Результаты факторного анализа, свидетельствующие о независимости синдрома дезорганизации, изложены в статьях, написанных в соавторстве [1], вклад соискателя – 80%, и материалах конференций [15, 17], вклад соискателя – 80%. Данные о вкладе средовых и генетических факторов в развитие синдрома дезорганизации при шизофрении представлены в статьях, написанных лично [10, 11, 13, 14] и в соавторстве [4], вклад соискателя – 90%; материалах конференций, написанных в соавторстве [16], вклад соискателя – 90%; тезисах докладов, написанных в соавторстве [18], вклад соискателя – 90%. Данные об отличительных особенностях больных шизофренией с выраженным синдромом дезорганизации изложены в статьях, написанных соискателем лично [12, 14].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов. Результаты исследования доложены и обсуждены на научных мероприятиях: семинар Европейского Колледжа Нейропсихофармакологии (Балтезерс, Латвия, 2013); областная научно-практическая конференция «Клинико-психологические аспекты медицинской практики», посвящённая 20-летию медико-психологического факультета ГрГМУ (Гродно, 2013); 22-й конгресс Европейской Психиатрической Ассоциации (Мюнхен, Германия, 2014), конгресс Европейского Колледжа Нейропсихофармакологии (Амстердам, Нидерланды, 2015), теоретические конференции РНПЦ психического здоровья (Минск, 2015, 2016), Республиканская научно-практическая конференция с международным участием, посвящённая 90-летию кафедры психиатрии и медицинской психологии БГМУ (Минск, 2015).

Результаты исследования внедрены в работу ГУ «РНПЦ психического здоровья», а также в учебный процесс кафедры психиатрии и медицинской психологии УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедры генетики Белорусского государственного университета, кафедры биотехнологии УО «Полесский государственный университет», что подтверждается актами внедрения. Разработан проект инструкции «Метод оценки высокого риска антиобщественного поведения у пациентов, достигших этапа клинического исхода шизофрении, на основании выраженности синдрома дезорганизации» (протокол ученого совета ГУ «РНПЦ психического здоровья» №8 от 25.11.2015).

Опубликование результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 18 работ общим объемом 11,6 авторских листа. В том числе 14 статей (8 единолично) в научных журналах, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (11,3 авторских листа), из них 1 – в зарубежном издании; 3 публикации в сборниках материалов конференций; 1 работа опубликована в сборнике тезисов зарубежного конгресса.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, 7 глав, заключения (94 страниц), списка использованной литературы и 4 приложений. Диссертация содержит 20 таблиц и 14 рисунков. Библиография включает 308 русскоязычных и зарубежных источников, а также 19 работ автора.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Дизайн исследования – клинико-генетическое, наблюдательно-аналитическое, поперечное; случай-контроль; при сборе анамнестических сведений использовался клинико-анамнестический метод.

Критерии включения пациентов в исследование: верифицированный диагноз «шизофрения» (в соответствии с критериями МКБ-10); возраст 18–65 лет; длительность заболевания (с момента первичной манифестации психотических симптомов) 12 лет и более; письменное информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии исключения пациентов из исследования:* соматические заболевания в стадии декомпенсации; неврологические расстройства и выраженная экстрапирамидная симптоматика (суммарный балл шкалы ESRS > 11); коморбидность с другими психическими заболеваниями; интоксикация психоактивными веществами; прием нейролептиков в течение 3-х недель до госпитализации; беременность; недееспособность.

На первом этапе исследования среди пациентов РНПЦ психического здоровья случайным образом отбирались лица с верифицированным диагнозом «шизофрения» (n=800). На втором этапе отбирались пациенты, соответствовавшие критериям включения в исследование (n=336). Разделение выборки на две группы сравнения проводилось на основании суммы глобальных баллов дименсии дезорганизации шкалы SAPS: с выраженным синдромом дезорганизации ($\geq 7,5$ – *основная группа*) (n=73) и без выраженного синдрома дезорганизации ($< 7,5$ – *группа сравнения*) (n=263). Дополнительные группы сравнения формировались на основании выраженности каждого из 12 признаков дезорганизации шкалы SAPS: с выраженным признаком (балл SAPS ≥ 3 – *основная группа*) и без выраженного признака (балл SAPS < 3 – *группа сравнения*).

Использовались Шкала для оценки негативных симптомов (SANS, the Scale for the Assessment of Negative Symptoms, N. Andreasen, 1983), Шкала для оценки позитивных симптомов (SAPS, the Scale for the Assessment of Positive Symptoms, N. Andreasen, 1984), Шкала для оценки комплаенса (K. Kemp, G. Kirov, B. Everitt et al., 1998), Шкала для оценки инсайта (Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder, X. F. Amador), Шкала оценки дефекта функционирования пациентов в разных социальных сферах, Краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF), Шкала оценки экстрапирамидных симптомов (Extrapyramidal Symptoms Rating Scale, EPRS-A) (Chouinard/Alphs, 2004). Нейропсихологические тесты включали Висконсинский тест сортировки карточек (Wisconsin Card Sorting Test, WCST), тест цветовой интерференции Струпа. Нейрофизиологическое обследование проводилось с помощью компьютерного многофункционального комплекса «Нейро-МВП-4» с регистрацией поздней позитивной волны P300 вызванных когнитивных слуховых потенциалов головного мозга.

Регистрировались **средовые** факторы: образование пациента, социальный статус его родителей, воспитание в полной/неполной семье, уровень урбанизации, длительное систематическое употребление никотина, субъективно значимые психотравмирующие события в детстве и юношеском возрасте (развод родителей, проживание в доме-интернате/колонии для несовершеннолетних, воспитание без родителей, воспитание одним родителем, смерть близкого члена семьи, физическое насилие, сексуальное насилие, эмоциональное насилие, «травля» в коллективе, тяжелые болезни/травмы/операции).

Методом полимеразной цепной реакции в лаборатории нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии НАН Беларуси определялся полиморфизм **генов** систем нейротрансмиссии (*COMT*, *SLC6A4* и *DRD2*), воспалительного ответа (*IL6*, *TNF*), клеточной детоксификации (*GSTM1*, *GSTT1*) и метилирования ДНК (*MTHFR*, *DNMT3b*, *DNMT1*).

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica 10.0, SPSS 13.0, GPower, WinPepi. Использовались методы описательной статистики (медианы, межквартильный размах, частоты), проводились оценка характера распределения переменных, анализ таблиц сопряженности с расчётом отношений шансов (ОШ), относительного риска (ОР), доверительных интервалов (ДИ), сравнение независимых выборок (тест Манна–Уитни), факторный анализ, корреляционный анализ, расчет необходимого объема выборки (программа GPower).

Результаты исследования показали, что синдром дезорганизации присутствует в подавляющем большинстве случаев шизофрении (93,5%). Его выраженность варьирует от легких проявлений (22,5% случаев) до критических значений (21,9% случаев) (рисунок 1); чаще всего его признаки очевидны

исследователю (оценка SAPS 3 и выше), а наиболее заметным его проявлением являются нарушения поведения (выражены в 70,8% случаев). В подавляющем большинстве случаев (98,5%), вне зависимости от выраженности синдрома дезорганизации, пациентам устанавливается диагноз «параноидная шизофрения» (F20.0).

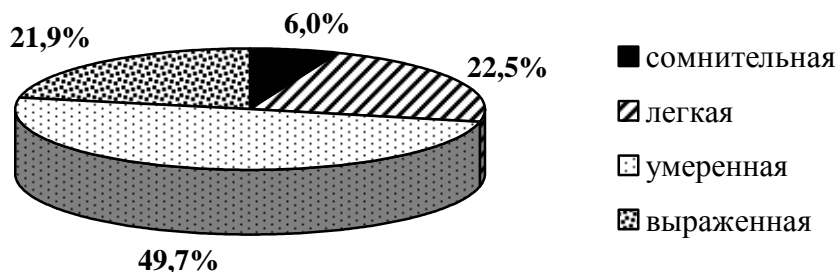
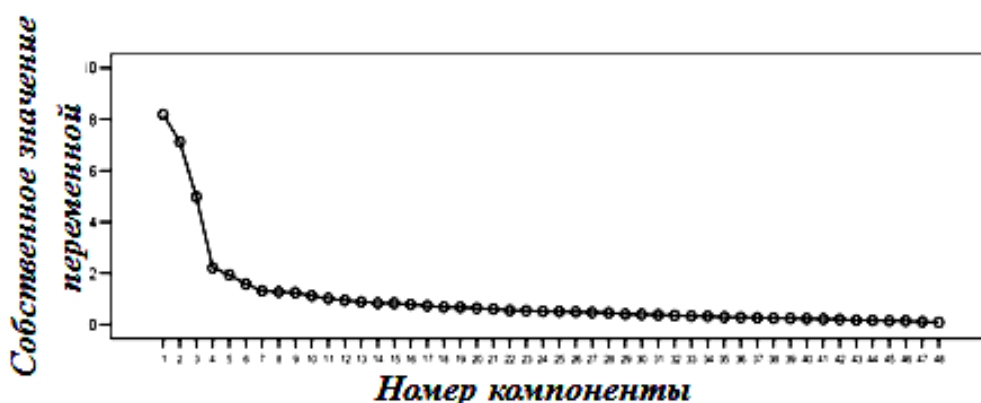


Рисунок 1. – Степень тяжести синдрома дезорганизации в выборке

Конфирматорный факторный анализ проведен на уровне 48 признаков шизофрении SAPS/SANS (метод извлечения факторов – анализ главных компонент, метод вращения – Varimax). Диаграмма «каменистой осыпи» позволила выделить три основных фактора, объясняющих 42,3% суммарной дисперсии значений вариант (рисунок 2).



В виде точек отображены значения факторов.

Рисунок 2. – Диаграмма «каменистой осыпи» факторного анализа

Анализ преобразованной матрицы факторных нагрузок показал, что синдром дезорганизации является самостоятельным, независимым психопатологическим феноменом, наряду с позитивными (бред, галлюцинации) и негативными (эмоциональное уплощение, бедность речи, апатия-абулия, ангедония-асоциальность) симптомами шизофрении.

Корреляционный анализ показал отсутствие статистически значимой связи симптомов дезорганизации с позитивными симптомами шизофрении и лишь слабую отрицательную связь с негативными симптомами (таблица 1).

Общее количество **пациентов с выраженным синдромом дезорганизации** составило 73 человека (31 женщина, 42 мужчины), которые достоверно не отличались по полу и возрасту от группы сравнения ($p > 0,05$).

Таблица 1. – Корреляционный анализ глобальных баллов симптомов шизофрении SAPS/SANS

Симптомы шизофрении	Странное поведение	Формальные расстройства мышления
Галлюцинации	r= -0,083; p=0,129	r= -0,056; p=0,309
Бредовые идеи	r=0,064; p=0,244	r=0,139; p=0,011
Странное поведение	r=1,000*; p=0,000	r=0,435*; p=0,000
Формальные расстройства мышления	r=0,435*; p=0,000	r=1,000*; p=0,000
Аффективное уплощение	r=-0,150*; p=0,006	r= -0,136*; p=0,013
Алогия	r= -0,053; p=0,333	r=0,124*; p=0,023
Апатия-абулия	r= -0,114*; p=0,037	r= -0,178*; p=0,001
Ангедония-асоциальность	r= -0,187*; p=0,001	r= -0,153*; p=0,005

Примечание – отображены коэффициент корреляции Спирмена (r) и соответствующий уровень значимости. Знаком * отмечены статистически достоверные различия.

Пациенты с выраженным синдромом дезорганизации не отличались степенью тяжести большинства сопутствующих симптомов шизофрении от группы сравнения, однако имели достоверно более низкие показатели ангедонии-асоциальности (p=0,046). Пациенты с выраженным необычным поведением и формальными расстройствами мышления (глобальный балл SAPS \geq 3) отличались от остальной части выборки достоверно меньшей выраженностью аффективного уплощения (соответственно, p=0,013 / p=0,021), абулии-апатии (p=0,017 / p=0,002), ангедонии-асоциальности (p=0,000 / p=0,012), что говорит об относительной сохранности мотивационно-волевых ресурсов психики, необходимых для реализации дезадаптивных форм поведения.

Пациенты с выраженным синдромом дезорганизации достоверно реже были трудоустроены (p=0,013) и достоверно реже вступали в брачные отношения (p=0,033), по сравнению с остальной частью выборки. Шизофрения у них дебютировала достоверно раньше, чем у остальных обследуемых (p=0,005), в том числе достоверно чаще отмечались случаи дебюта заболевания в возрасте до 20 лет (ОШ=1,92; 95% ДИ 1,43–2,58). Степень выраженности других клинических размерностей шизофрении (позитивных, негативных симптомов) не проявила достоверной связи с возрастом начала заболевания (p>0,05).

Пациенты с выраженным синдромом дезорганизации достоверно чаще, чем остальные обследуемые, совершали **правонарушения** (ОР=2,19; 95% ДИ 1,63–2,94), а также деликты, сопровождавшиеся возбуждением уголовного дела и/или применением принудительных мер безопасности и лечения (ОР=2,84; 95% ДИ 1,52–5,31). Данные различия не были характерны для пациентов, отличавшихся выраженностью позитивных и негативных симптомов шизофрении (p>0,05).

Анализ показателей выполнения **Висконсинского теста сортировки карточек (WCST)** показал, что пациенты с выраженным синдромом

дезорганизации достоверно чаще совершали «ошибки отвлечения» («distraction errors») ($p=0,012$), по сравнению с остальной частью выборки. Данный тип ошибок возникает в случае, когда испытуемый не способен следовать установленному алгоритму сортировки карточек и принимает решения «наугад», без учета заданных условий прохождения теста и собственного опыта классификации в предыдущих категориях.

Показатели выполнения теста цветовой интерференции Струпа достоверно не отличались в сравниваемых группах ($p>0,05$).

Пациенты с выраженным синдромом дезорганизации имели достоверно более высокий суммарный балл по **Шкале для оценки инсайта**, чем группа сравнения ($p=0,001$). Данные отличия не были характерны для пациентов с различной степенью выраженности позитивных и негативных симптомов шизофрении ($p>0,05$). Поскольку, чем выше суммарный балл по шкале оценки инсайта, тем ниже измеряемый показатель (осознание болезни), можно заключить, что синдром дезорганизации связан с низкой степенью осознания пациентом собственного болезненного состояния и отсутствием критической оценки совершаемых действий (в том числе агрессивных) вследствие нарушений мыслительного процесса.

Пациенты, отличавшиеся выраженным синдромом дезорганизации, имели достоверно более низкий балл по **Шкале для оценки комплаенса**, по сравнению с остальными испытуемыми ($p=0,043$). Данные отличия не были характерны для лиц с различной степенью выраженности позитивных и негативных симптомов шизофрении ($p>0,05$). Это подтверждает тезис о том, что именно синдром дезорганизации затрудняет сотрудничество пациента с врачом и препятствует установлению продуктивных терапевтических отношений.

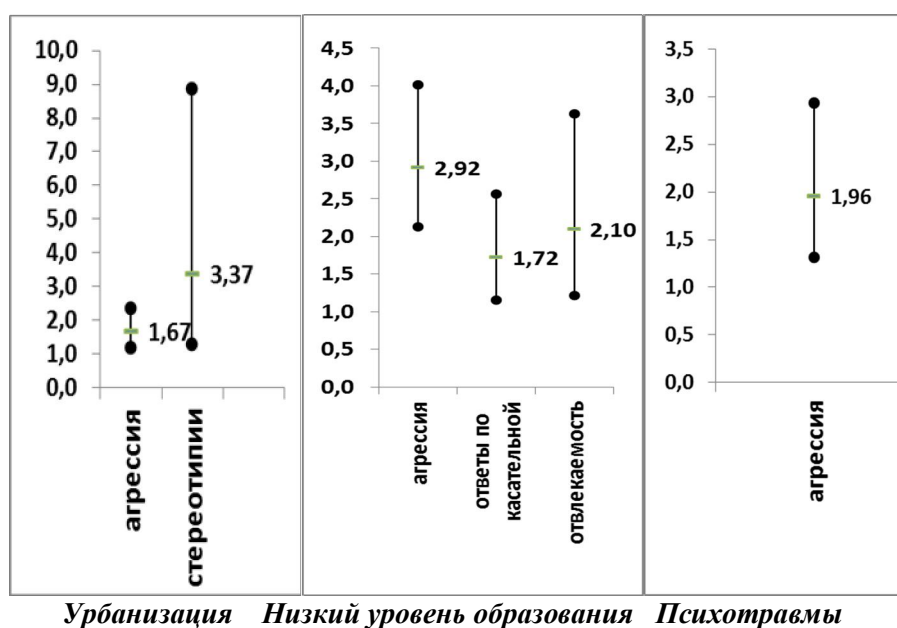
Суммарный балл краткого опросника ВОЗ для оценки качества жизни и шкалы для оценки дефекта социального функционирования не обнаружили значимых отличий в группах сравнения ($p>0,05$).

Латентный период **волны P300 вызванного когнитивного слухового потенциала** и его удлиненность относительно верхней границы возрастной нормы оказались достоверно больше у лиц с выраженными позитивными формальными расстройствами мышления ($p=0,006$), а также с выраженной алогией ($p=0,024$), что отражает замедленную обработку аудиальной информации в головном мозге. Данные особенности волны P300 не были характерны для лиц, отличавшихся выраженностью позитивных и негативных симптомов ($p>0,05$).

Анализ **средовых факторов** показал, что выраженный синдром дезорганизации связан с длительным проживанием в местности с численностью населения свыше 1,5 млн человек (ОШ=3,38; 95% ДИ 2,88–3,96). Вероятность проживания в крупном густонаселенном городе более чем в 1,5 раза выше у лиц с выраженной агрессией (ОШ=1,67; 95% ДИ 1,19–2,34) и более чем в 3 раза

выше у лиц с повторяющимся поведением (ОШ=3,37; 95% ДИ 1,28–8,86). Модифицирующее влияние высокого уровня урбанизации на клиническую картину шизофрении объясняется его сопряженностью с высоким уровнем шума, узкими границами личного пространства, обилием межличностных контактов, высоким темпом жизни, что позволяет рассматривать его как неспецифический стрессор, вызывающий долговременную морфофункциональную «перестройку» центральной нервной системы (ЦНС).

Анализ распределения средовых факторов на уровне двенадцати признаков синдрома дезорганизации шкалы SAPS позволил выявить дополнительные взаимосвязи (рисунок 3).



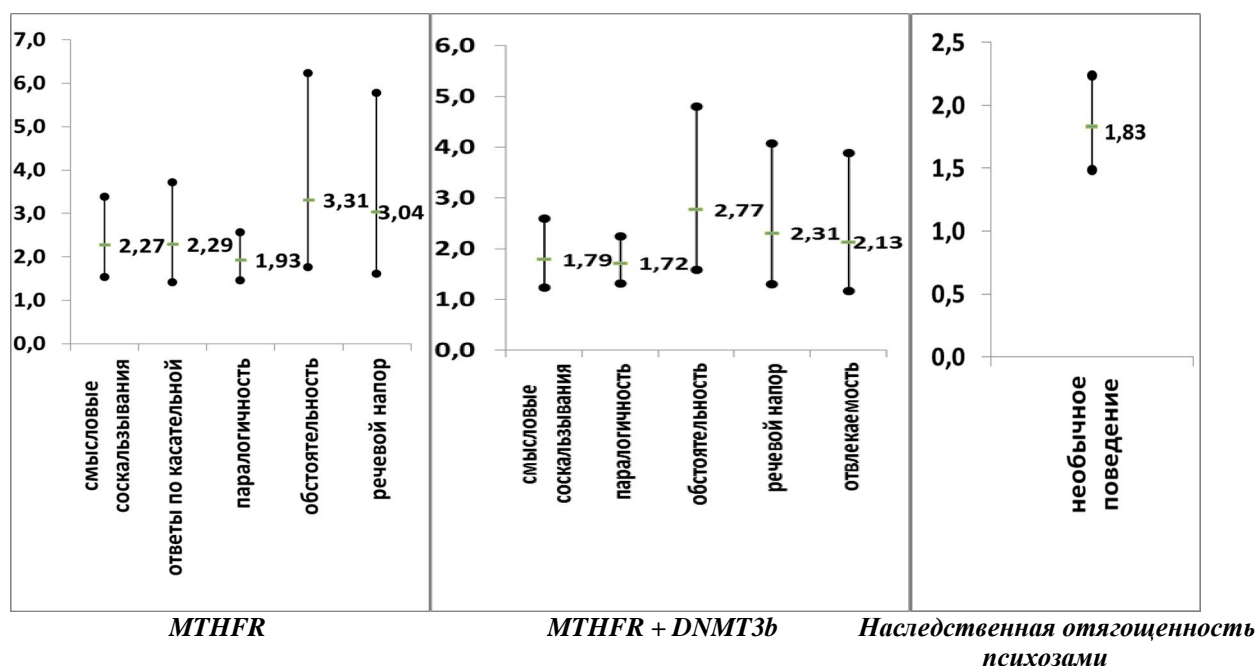
По оси y отложены значения отношения шансов и соответствующих доверительных интервалов, по оси x отложены признаки синдрома дезорганизации.

Рисунок 3. – Взаимосвязь средовых факторов и отдельных признаков синдрома дезорганизации при шизофрении

Вероятность наличия лишь **базового (среднего) образования** либо отсутствия образования вообще почти в 2 раза выше у пациентов с выраженными расстройствами мышления (ответы по касательной (ОШ=1,72; 95% ДИ 1,16–2,56), отвлекаемость (ОШ=2,10; 95% ДИ 1,22–3,63)) и почти в 3 раза выше у пациентов с выраженной агрессией (ОШ=2,92; 95% ДИ 2,13–4,01). Модифицирующее влияние низкого уровня образования на клиническую картину шизофрении объясняется недостатком систематической когнитивной нагрузки и формальной социализации индивида в коллективе, которая способствует развитию социального интеллекта и ряда адаптационных навыков, включая осознанный контроль над биологическими импульсами, преодоление фрустрации, отсрочивание gratification. Вместе с тем, незавершенность образования может являться следствием специфических для изучаемых вариантов шизофрении особенностей преморбидного функционирования и клинического дебюта.

Вероятность наличия **психотравмирующих событий** в раннем возрасте практически в 2 раза выше у лиц с выраженным агрессивным поведением/ возбуждением (ОШ=1,96; 95% ДИ 1,31–2,93). Пациенты с выраженным синдромом дезорганизации достоверно чаще, чем остальные обследуемые, сообщали о случаях развода родителей в раннем возрасте (ОШ=2,49; 95% ДИ 1,40–4,42). Таким образом, утрата целостности семьи и расставание с одним из родителей, субъективно переживаемые индивидом как тяжелое психотравмирующее событие, являются более значимым фактором для формирования синдрома дезорганизации в клинической структуре шизофрении, чем негативные переживания, связанные с физическим страданием, либо социальным отвержением.

Анализ **генетических факторов** показал, что ни один из изучаемых генов, относящихся к системам клеточной детоксификации, провоспалительного ответа организма либо дофаминергической/ серотонинергической нейротрансмиссии не обнаруживает значимой связи с признаками синдрома дезорганизации. В то же время, полученные результаты указывают на ассоциацию выраженного синдрома дезорганизации с низкофункциональным аллелем Т локуса rs1801133 гена фермента синтеза метионина метилентетрагидрофолат редуктазы *MTHFR* (ОШ=1,91; 95% ДИ 1,53–2,40). Вероятность «носительства» аллеля Т в 2–3 раза выше при наличии выраженных позитивных формальных расстройств мышления: смысловых соскальзываний (ОШ=2,27; 95% ДИ 1,52–3,37), ответов по касательной (ОШ=2,29; 95% ДИ 1,41–3,71), паралогичности (ОШ=1,93; 95% ДИ 1,45–2,55), обстоятельности (ОШ=3,31; 95% ДИ 1,75–6,23), речевого напора (ОШ=3,04; 95% ДИ 1,60–5,78) (рисунок 4).



По оси у отложены значения отношения шансов и соответствующих доверительных интервалов, по оси x отложены признаки синдрома дезорганизации.

Рисунок 4. – Взаимосвязь генетических факторов и отдельных признаков синдрома дезорганизации при шизофрении

Генетически детерминированное снижение активности фермента синтеза метионина *MTHFR* в однокарбоновом цикле, как известно, способно приводить к накоплению гомоцистеина в головном мозге, который обладает способностью активировать *NMDA* рецепторы глутамата, нарушая тем самым баланс возбуждающей и тормозной систем нейротрансмиссии ЦНС.

Сравнение распространенности генетических факторов в группах пациентов с различной выраженностью двенадцати *признаков* синдрома дезорганизации шкалы *SAPS* позволило выявить дополнительные взаимосвязи (рисунок 4). Вероятность **наследственной отягощенности** психотическими расстройствами почти в 2 раза выше в случае выраженного странного социального/сексуального поведения в клинической картине шизофрении (ОШ=1,83; 95% ДИ 1,04–2,24). Это говорит о том, что врожденные конституциональные особенности, передающиеся по наследству, способны предрасполагать к манифестации грубых, инстинктивных форм поведения при шизофрении, направленных на удовлетворение базовых биологических потребностей организма без учета ситуационного контекста и возможных последствий.

Вероятность **сочетания** низкофункциональных аллеля Т локуса rs1801133 гена *MTHFR* и аллеля С локуса rs2424913 гена метилирующего фермента ДНК метилтрансферазы 3b *DNMT3b*, интерпретируемое как генетически детерминированное **гипометилирование** ДНК, более чем в 2 раза выше при наличии выраженных обстоятельства (ОШ=2,77; 95% ДИ 1,59–4,80), речевого напора (ОШ=2,31; 95% ДИ 1,30–4,08), отвлекаемости (ОШ=2,13; 95% ДИ 1,17–3,88) и более чем в 1,5 раза выше при наличии выраженных смысловых соскальзываний (ОШ=1,79; 95% ДИ 1,24–2,59) и паралогичности (ОШ=1,72; 95% ДИ 1,31–2,24). Поскольку процесс метилирования ДНК относится к основным молекулярным механизмам регуляции генной экспрессии, интерпретацию обнаруженных взаимосвязей целесообразно проводить в контексте **эпигенетического подхода**. Учитывая ключевую роль метилирования ДНК в координации функциональной активности клеточных ансамблей, а также его относительно высокий уровень в ЦНС, можно предполагать, что следствием генетически детерминированного снижения активности фермента синтеза метионина *MTHFR* и основного метилирующего фермента эмбриогенеза *DNMT3b* является снижение метилирования ДНК на уровне генома, неэффективное установление репрессивных эпигенетических модификаций, важных для нормального созревания ЦНС, долговременное неконтролируемое повышение генной экспрессии клеток головного мозга и нарушение координации активности нейронных сетей. Поскольку регуляция генной экспрессии является основным механизмом адаптации организма к неблагоприятным воздействиям окружающей среды, можно предполагать, что

индивиды с генетически детерминированным снижением активности системы метилирования ДНК особенно уязвимы к негативным экзогенным воздействиям. Высокий уровень урбанизации и психотравмирующие события раннего возраста способны создавать неблагоприятную «обстановочную афферентацию», которая приводит к установлению стойких дезадаптивных паттернов метилирования ДНК, препятствуя естественным механизмам эпигенетической регуляции и ограничивая организм в его адаптационных ресурсах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты исследования

1. Установлено, что синдром дезорганизации представляет собой независимый симптомокомплекс в психопатологической структуре шизофрении на этапе клинического исхода, частота встречаемости которого составляет 93,5% случаев. У 6% пациентов выраженность синдрома дезорганизации минимальна, у 22,5% достигает лёгкой степени, у 49,7% – умеренной степени. Выраженный синдром дезорганизации встречается в 21,9% случаев [1, 12, 15, 17].

2. Пациенты с выраженным синдромом дезорганизации на этапе клинического исхода шизофрении представляют собой особую клинически гомогенную группу, отличающуюся ранним дебютом заболевания (возраст до 20 лет) (ОШ=1,92; 95% ДИ 1,43–2,58), наследственной отягощенностью психотическими расстройствами (ОШ=1,83; 95% ДИ 1,04–2,24), нарушениями нейропсихологического функционирования в сфере исполнительских функций (ошибки отвлечения в Висконсинском тесте сортировки карточек $p=0,012$), нейрофизиологическими аномалиями (удлиненная латентность волны P300 вызванных когнитивных слуховых потенциалов $p=0,006$), низким инсайтом ($p=0,001$) и низким медикаментозным комплаенсом при госпитализации в психиатрический стационар ($p=0,043$) [12].

3. Выраженный синдром дезорганизации в клинической картине шизофрении на этапе клинического исхода связан с высоким риском антиобщественных действий пациентов (ОР=2,19; 95% ДИ 1,63–2,94), в том числе сопровождающихся возбуждением уголовного дела и/или применением принудительных мер безопасности и лечения (ОР=2,84; 95% ДИ 1,52–5,31) [12].

4. К средовым факторам, повышающим вероятность развития выраженного синдрома дезорганизации на этапе клинического исхода шизофрении, относятся: длительное проживание в крупных урбанизированных населенных пунктах (с численностью населения свыше 1,5 млн жителей) (ОШ=3,38; 95% ДИ 2,88–3,96), связанное с выраженным агрессивным поведением/возбуждением (ОШ=1,67; 95% ДИ 1,19–2,34) и стереотипиями

(ОШ=3,37; 95% ДИ 1,28–8,86); субъективно значимые психотравмирующие события раннего возраста (развод родителей до 18 лет) (ОШ=2,49; 95% ДИ 1,40–4,42), связанные с агрессией/возбуждением (ОШ=1,96; 95% ДИ 1,31–2,93); низкий уровень образования (менее 9 лет), связанный с агрессией/возбуждением (ОШ=2,92; 95% ДИ 2,13–4,01) и формальными расстройствами мышления («ответы по касательной» (ОШ=1,72; 95% ДИ 1,16–2,56), «отвлекаемость» (ОШ=2,10; 95% ДИ 1,22–3,63)) [11].

5. К генетическим факторам, повышающим вероятность развития выраженного синдрома дезорганизации на этапе клинического исхода шизофрении, относятся: наличие аллеля Т полиморфного локуса rs1801133 гена фермента синтеза метионина метилентетрагидрофолат редуктазы (*MTHFR*) (ОШ=1,91; 95% ДИ 1,53–2,40), которое связано с выраженными формальными расстройствами мышления («смысловые соскальзывания» (ОШ=2,27; 95% ДИ 1,52–3,37), «ответы по касательной» (ОШ=2,29; 95% ДИ 1,41–3,71), «паралогичность» (ОШ=1,93; 95% ДИ 1,45–2,55), «обстоятельность» (ОШ=3,31; 95% ДИ 1,75–6,23), «речевой напор» (ОШ=3,04; 95% ДИ 1,60–5,78)), а также сочетание указанного аллеля Т гена *MTHFR* с аллелем С полиморфного локуса rs2424913 гена метилирующего фермента ДНК метилтрансферазы 3b (*DNMT3b*), интерпретируемое как генетически детерминированное гипометилирование ДНК, которое связано с выраженным искажением формы мыслительных процессов («смысловые соскальзывания» (ОШ=1,79; 95% ДИ 1,24–2,59), «паралогичность» (ОШ=1,72; 95% ДИ 1,31–2,24), «обстоятельность» (ОШ=2,77; 95% ДИ 1,59–4,80), «речевой напор» (ОШ=2,31; 95% ДИ 1,30–4,08), «отвлекаемость» (ОШ=2,13; 95% ДИ 1,17–3,88)). Связь выраженного синдрома дезорганизации с полиморфизмом генов системы метилирования ДНК свидетельствует о вовлеченности эпигенетических механизмов в развитие данного клинического феномена [4, 10, 11, 13, 16, 18].

6. Выявленные средовые и генетические детерминанты выраженного синдрома дезорганизации (высокий уровень урбанизации, перенесенные в раннем возрасте психотравмирующие события, генетически детерминированное гипометилирование ДНК) являются модифицируемыми факторами, значимыми для разработки дифференцированных подходов к его профилактике. Выявленные особенности пациентов с выраженным синдромом дезорганизации (низкий уровень инсайта и комплаенса, склонность к противоправным действиям, дефицит исполнительских функций, замедленный анализ слуховых стимулов в головном мозге) являются модифицируемыми факторами, значимыми для разработки дифференцированных подходов к лечению неблагоприятных вариантов клинического исхода шизофрении с грубыми расстройствами мышления и поведения [11, 14].

Рекомендации по практическому использованию результатов

При планировании лечебно-реабилитационных мероприятий в отношении больных шизофренией специалистам стационарных и амбулаторных учреждений психиатрического профиля рекомендуется следующее:

1. Выделять среди больных шизофренией, достигших этапа клинического исхода заболевания, категорию пациентов с выраженным синдромом дезорганизации для их дифференцированного диспансерного наблюдения в рамках группы «специальный учет» в целях профилактики агрессивного и делинквентного поведения.

2. Ввиду низкого инсайта и медикаментозного комплаенса больных шизофренией с выраженным синдромом дезорганизации, проводить с ними психообразовательные мероприятия, направленные на повышение уровня осознания болезни и сопутствующих социальных последствий и осуществлять особенно тщательный контроль приема ими назначенных лекарственных средств в условиях психиатрического стационара.

3. Для профилактики развития выраженного синдрома дезорганизации на этапе клинического исхода шизофрении и связанных с ним негативных последствий, рекомендовать пациентам, длительно проживающим в крупных высоко урбанизированных городах, коррекцию образа жизни, предполагающую переезд в менее крупные населенные пункты.

4. Для профилактики развития выраженного синдрома дезорганизации на этапе клинического исхода шизофрении, с пациентами, перенесшими психотравмирующие события в раннем возрасте, проводить психотерапевтические интервенции, направленные на проработку полученного негативного опыта [14].

5. При фармакотерапии шизофрении, протекающей с грубыми нарушениями мышления и поведения, проводить генотипирование полиморфных локусов rs1801133 гена *MTHFR* и rs2424913 гена *DNMT3b*; в случае выявления соответствующих низкофункциональных аллелей, отдавать предпочтение нейрорептикам, повышающим уровень метилирования ДНК, а также добавлять препараты фолиевой кислоты и модуляторы NMDA рецепторов глутамата к стандартной схеме антипсихотической терапии [10, 14].

6. В рамках нейрокогнитивной реабилитации больных шизофренией с выраженным синдромом дезорганизации отдать предпочтение следующим модулям тренинга: исполнительские функции, анализ и вербализация слуховых стимулов, оперирование семантическими конструктами.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях

1. Кирпиченко, А. А. Дименсиональная модель шизофрении: конфирматорный факторный анализ симптомов / А. А. Кирпиченко, В. Г. Обьедков, А. Н. Нестерович // Вестн. Витебск. гос. мед. ун-та. – 2012. – № 2(11). – С. 143–150.
2. Нестерович, А. Н. Эпигенетические аспекты этиопатогенеза шизофрении. Обзор литературы / А. Н. Нестерович // Мед. новости. – 2012. – № 10. – С. 16–22.
3. Нестерович, А. Н. Роль метилирования ДНК в функционировании головного мозга. Обзор литературы / А. Н. Нестерович // Вестн. Фонда Фундаментальных исследований. – 2014. – № 1. – С. 57–70.
4. Метилирование ДНК и шизофрения: взаимосвязь полиморфизма гена *MTHFR* с симптомами дезорганизации / А. Н. Нестерович, В. Г. Обьедков, М. Г. Синявская, И. М. Голоенко // Психиатрия психотерапия и клинич. психология. – 2014. – № 3(17). – С. 82–91.
5. Нестерович, А. Н. Клинико-генетические исследования шизофрении в контексте дименсиональной модели. Обзор литературы / А. Н. Нестерович, В. Г. Обьедков // Мед. журнал. – 2014. – № 4. – С. 17–21
6. Нейрокогнитивные корреляты психопатологических дименсий шизофрении: обзор литературы / А. Н. Нестерович, В. Г. Обьедков, Н. А. Дзеружинская, Е. А. Молчанова // Психічне здоров'я (Психическое здоровье). – 2014. – № 3(44). – С. 21–29.
7. Нестерович, А. Н. Эпигенетический подход в психиатрии: роль метилирования ДНК и экспрессии генов в патогенезе шизофрении. Обзор литературы / А. Н. Нестерович, А. В. Копытов // Психиатрия, психотерапия и клинич. психология. – 2014. – № 1. – С. 89–104.
8. Нестерович, А. Н. Нейроанатомические и нейрофизиологические корреляты психопатологических дименсий шизофрении. Обзор литературы / А. Н. Нестерович, В. Г. Обьедков // Мед. новости. – 2015. – № 1. – С. 10–14.
9. Нестерович, А. Н. Феномен дезорганизации при шизофрении: современные представления и биологические корреляты. Обзор литературы / А. Н. Нестерович // Мед. панорама. – 2015. – № 5. – С. 37–43.
10. Нестерович, А. Н. Синдром дезорганизации при шизофрении: вклад генов системы метилирования ДНК с точки зрения эпигенетического подхода / А. Н. Нестерович // Психиатрия, психотерапия и клинич. психология. – 2015. – № 3(21). – С. 13–26.
11. Нестерович, А. Н. Синдром дезорганизации при шизофрении: вклад средовых и генетических факторов / А. Н. Нестерович // Вестн. Фонда фундаментальных исследований. – 2015. – № 3. – С. 91–111.

12. Нестерович, А. Н. Социально-психологические, клинико-динамические, нейропсихологические и нейрофизиологические особенности пациентов с выраженным синдромом дезорганизации при шизофрении / А. Н. Нестерович // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология – 2015. – № 4. – С. 37–53.

13. Нестерович, А. Н. Вклад полиморфизма генов системы метилирования ДНК в формирование клинически полиморфных вариантов шизофрении в соответствии с дименсиональной моделью / А. Н. Нестерович // Военная медицина. – 2015. – № 4. – С. 57–64.

14. Нестерович, А. Н. Патогенетически обоснованные мероприятия по оказанию медицинской помощи больным шизофренией с выраженным синдромом дезорганизации по данным исследования генетических и средовых детерминант / Нестерович А. Н. // Вестн. Фонда фундаментальных исследований. – 2015. – № 4 – С. 41–60.

Материалы конференций

15. Нестерович, А. Н. Конфирматорный факторный анализ симптомов шизофрении / А. Н. Нестерович, Н. К. Григорьева, Т. Н. Алыко // Психиатрия психотерапия и клиническая психология. – 2015.– Приложение [Современные подходы к диагностике, лечению и реабилитации психических и поведенческих расстройств : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 90-летию каф. психиатрии и мед. психологии Белорус. гос. мед. ун-та]. – С. 73–78.

16. Нестерович, А. Н. Полиморфизм гена *MTHFR* в контексте дименсиональной модели шизофрении / А. Н. Нестерович, В. Г. Обьедков // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; ред. О. К. Кулага. – Минск, 2013. – Вып. III. – С. 123–126.

17. Nestsiarovich, A. N. The confirmatory factor analysis of schizophrenia's clinical structure / A. N. Nestsiarovich, V. G. Obyedkov // Stigma From The YPs' perspective: hopes and challenges : materials Int. conf. 3rd Young Psychiatr. Network meeting, Minsk, 2012. – Minsk, 2012. – P. 63–64.

Тезисы докладов

18. Nestsiarovich, A. N. Symptom dimensions of schizophrenia in the context of *MTHFR* gene polymorphism [Симптоматические дименсии шизофрении в контексте полиморфизма гена *MTHFR*] /A. N. Nestsiarovich, V. G. Obyedkov, M. G. Siniuskaya // Eur. Psychiatry [Abstracts 20th Congr. Eur. Psychiatr. Ass.,Munich, 1–4 march]. – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 0926.

РЭЗІЮМЭ

Несцяровіч Анастасія Мікалаеўна Сіндром дэарганізацыі на этапе клінічнага зыходу шызафрэнні: клініка-біялагічнае даследаванне

Ключавыя словы: шызафрэнія, дэарганізацыя, сімптомы, срэдавыя, генетычныя, метыліраванне, эпигенетыка.

Мэта даследавання: усталяваць адметныя клініка-біялагічныя і сацыяльна-псіхалагічныя асаблівасці сіндрому дэарганізацыі (СД), фактары схільнасці да яго і абгрунтаваць іх значнасць для распрацоўкі тэарэтычных асноў дыферэнцыраванага лячэння і прафілактыкі шызафрэнні на этапе клінічнага зыходу.

Метады даследавання: клініка-псіхапаталагічны (SAPS/SANS, інсайт, камплаенс, якасць жыцця, сацыяльнае функцыянаванне), клініка-анамнестычны, нейрапсіхалагічны (WCST, тэст Струпа), нейрафізіялагічны (выкліканыя патэнцыялы), малекулярна-генетычны (палімарфізм генаў нейратрансмiсіі, запаленчага адказу, клеткавай дэтаксіфікацыі, метыліравання).

Вынікі даследавання: паказана, што СД не залежыць ад пазітыўных і негатыўных сімптомаў шызафрэнні. Усталяваны адметныя асаблівасці выражанага СД: сувязь з раннім дэбютам шызафрэнні, гісторыяй псіхозаў у сям'і, нізкі ўзровень інсайта і камплаенса, высокая рызыка здзяйснення супрацьпраўных дзеянняў, памылкі адцягнення ўвагі ў WCST, падоўжаная латэнтнасць P300 выкліканых кагнітыўных слыхавых патэнцыялаў. Палімарфізм генаў сістэмы метыліравання ДНК (фермента сінтэзу метыяніну *MTHFR* і ДНК метылтрансферазы *DNMT3b*) уносіць уклад у фарміраванне выражанага СД на этапе клінічнага зыходу шызафрэнні праз геномнае гіпаметыліраванне. Высокі ўзровень урбанізацыі і псіхатраўмуючыя падзеі ранняга ўзросту здольныя мадыфікаваць клінічную карціну шызафрэнні праз эпигенетычныя механізмы і схіляць да развіцця выражанага СД.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: выяўленыя асаблівасці пацыентаў з выражаным СД, а таксама срэдавыя і генетычныя фактары схільнасці да развіцця СД рэкамендуецца ўлічваць пры распрацоўцы дыферэнцыраваных падыходаў да прафілактыкі і лячэння шызафрэнні на этапе клінічнага зыходу.

Галіна прымянення: псіхіятрыя, псіхатэрапія.

РЕЗЮМЕ**Нестерович Анастасия Николаевна
Синдром дезорганизации на этапе клинического исхода шизофрении:
клинико-биологическое исследование**

Ключевые слова: шизофрения, дезорганизация, симптомы, средовые, генетические, метилирование, эпигенетика.

Цель исследования: установить отличительные клинико-биологические и социально-психологические особенности синдрома дезорганизации (СД), факторы предрасположенности к нему и обосновать их значимость для разработки теоретических основ дифференцированного лечения и профилактики шизофрении на этапе клинического исхода.

Методы исследования: клинико-психопатологический (SAPS/SANS, инсайт, комплаенс, качество жизни, социальное функционирование), клинико-анамнестический, нейропсихологический (WCST, тест Струпа), нейрофизиологический (вызванные потенциалы), молекулярно-генетический (полиморфизм генов нейротрансмиссии, воспалительного ответа, клеточной детоксификации, метилирования).

Результаты исследования: показано, что СД не зависит от позитивных и негативных симптомов шизофрении. Установлены отличительные особенности выраженного СД: связь с ранним дебютом шизофрении и наследственной отягощенностью психотическими расстройствами, низкий уровень инсайта и комплаенса, высокий риск совершения противоправных действий, ошибки отвлечения в WCST, удлиненная латентность волны P300 вызванных когнитивных слуховых потенциалов. Полиморфизм генов системы метилирования ДНК (фермента синтеза метионина *MTHFR* и ДНК метилтрансферазы *DNMT3b*) вносит вклад в формирование выраженного СД на этапе клинического исхода шизофрении посредством геномного гипометилирования. Высокий уровень урбанизации, психотравмирующие события раннего возраста способны модифицировать клиническую картину шизофрении посредством эпигенетических механизмов и предрасполагать к выраженному СД.

Рекомендации по использованию: выявленные особенности пациентов с выраженным СД, а также средовые и генетические факторы, предрасполагающие к развитию СД, рекомендуется учитывать при разработке дифференцированных подходов к профилактике и лечению шизофрении на этапе клинического исхода.

Область применения: психиатрия, психотерапия.

SUMMARY

Nestsiarovich Anastasiya Nikolayevna

Disorganization syndrome at the stage of schizophrenia clinical outcome: clinical-biological study

Keywords: schizophrenia, disorganization, symptoms, environmental, genetic, methylation, epigenetics.

Objective: to identify the distinctive clinical-biological and socio-psychological particularities of schizophrenia disorganization syndrome (DS), its predisposing factors and to ground their significance in the development of theoretical basis of differential treatment and prevention of schizophrenia at the stage of its clinical outcome.

Methods: clinical-psychopathological (SAPS/SANS, insight, compliance, quality of life, social functioning), clinical-anamnestic, neuropsychological (WCST, Stroop Test), neurophysiological (evoked potentials), molecular genetics (polymorphism of genes related to neurotransmission, pro-inflammatory response, cell detoxification, methylation).

Results: it was shown that DS does not depend on positive or negative symptoms of schizophrenia. Distinctive particularities of DS have been established: linkage with early schizophrenia onset and history of psychosis in family, low level of insight and compliance, high risk of committing delicts, distraction errors in WCST, lengthened P300 latency of evoked cognitive auditory potentials. Polymorphism of genes related to DNA methylation system (methionine synthesis enzyme *MTHFR* and DNA methyltransferase *DNMT3b*) contributes to the development of severe DS at the stage of schizophrenia clinical outcome by means of genome hypomethylation. High urbanicity and psychotraumatic events at early age are able to modify schizophrenia clinical picture by means of epigenetic mechanisms and predispose to severe DS.

Recommendations: the revealed particularities of patients with severe DS and its predisposing environmental and genetic factors are recommended for consideration when developing the differential approach towards schizophrenia prevention and treatment at the stage of its clinical outcome.

The areas of application: psychiatry, psychotherapy.

Подписано в печать 12.05.16. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,35. Тираж 60 экз. Заказ 367.

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.