

Негативные воздействия в детском возрасте и психотические расстройства: данные, проблемы, выводы

Craig Morgan, Charlotte Gayer-Anderson

Society and Mental Health Research Group, Centre for Epidemiology and Public Health, Health Service and Population Research Department, Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK; National Institute for Health Research (NIHR) Mental Health Biomedical Research Centre at South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK (Великобритания)

Перевод: Буховец И.И.

Редактура: к.м.н. Руженкова В.В. (Белгород)

Резюме

На сегодняшний день накоплен значительный объем данных, свидетельствующих о взаимосвязи различных видов неблагоприятных событий в детском возрасте с расстройствами психотического спектра - от отдельных переживаний до развернутой клинической картины. Недавно эта сфера пополнилась результатами исследований кумулятивного эффекта, взаимодействий с другими факторами, специфических воздействий, а также предполагаемых биологических и психологических механизмов. В настоящей статье проводится обобщение указанных результатов и обсуждение сохраняющих актуальность методологических проблем и пробелов, которые, хоть и несколько приуменьшают, но не обесценивают полностью значимость выводов о причинной роли негативных воздействий на ребенка. Рассматриваются новые работы, связанные с кумулятивным, синергетическим и специфическими эффектами, а также с потенциальными механизмами. Кроме того, в статье обсуждается возможное влияние этого направления исследований на понимание психотических расстройств. В качестве обобщения имеющихся данных сделан вывод о том, что негативные воздействия в детском возрасте, в особенности множественные воздействия, связанные с проявлениями враждебности и угрозами, вносят вклад в развитие психотических расстройств у некоторых индивидов.

Ключевые слова: негативные воздействия в детском возрасте, насилие над ребенком, психотические переживания, психотическое расстройство, кумулятивный эффект, взаимодействие ген-среда, защитные факторы.

(World Psychiatry 2016; 15: 93–102)

За последние 10 лет появилось большое количество исследований, посвященных взаимосвязи между негативными воздействиями в детском возрасте и последующим развитием психотических расстройств. Эта область знаний продолжает свое развитие благодаря новым исследованиям, направленным на выявление природы упомянутой взаимосвязи путем изучения кумулятивных эффектов, специфичности эффектов, взаимодействий с другими факторами риска (например, генами), а также потенциальных механизмов.

Одни авторы считают, что имеющиеся данные однозначно свидетельствуют о том, что пережитые в детском возрасте страдания и негативные события вносят вклад в развитие психотических расстройств¹. Другим же картина не кажется столь однозначной². Проблема, по крайней мере, отчасти, кроется в фундаментальных вопросах о природе и этиологии психоза. Многое поставлено на карту, поэтому продолжение работы по анализу данных в этом направлении весьма оправдано.

В настоящей статье впервые суммируются и анализируются результаты исследований взаимосвязи между негативными воздействиями в детском возрасте и последующим развитием психотических расстройств, включая незначительные психотические переживания, состояния, которые можно объединить в группу риска, а также клинически развернутые картины расстройств. При этом особое внимание обращается на существующие до сих пор методологические проблемы и пробелы в литературе, а также на исследования, более подробно изучающие природу взаимосвязи между упомянутыми явлениями. В завершение приводятся размышления о возможном влиянии этих работ на понимание психоза как такового.

НЕГАТИВНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Этот обобщающий термин подразумевает, что ребенок подвергается различным неблагоприятным воздействиям, переживает неприятные события в возраст-

те, как правило, до 16 лет. Негативные факторы, обычно рассматриваемые в исследованиях, включают бедность, разлуку с родителем (распад семьи), смерть родителя, отсутствие надлежащего ухода, насилие (эмоциональное, психологическое, физическое, сексуальное) и издевательства сверстников.

Имеющиеся приблизительные данные свидетельствуют о том, что большое число детей переживает подобные события и подвергается подобным воздействиям. Например, в Великобритании, по примерным оценкам, более 3 миллионов детей (28%) живет в бедности (т.е. доход семьи составляет 60% или менее от среднего уровня дохода населения – таким образом, приведенные статистические данные нельзя напрямую сравнивать с российскими, т.к. в России черта бедности традиционно проводится на уровне прожиточного минимума, а не процента от среднего дохода – прим. перев)³, более 3 миллионов детей (23% детей, живущих в семьях) имеют только одного родителя⁴, 6% детей в возрасте от рождения до 10 лет и около 19% детей в возрасте 11-17 лет сталкиваются с той или иной формой жестокого обращения тяжелой степени, около 30-40% детей подвергаются издевательствам сверстников (обзывание, социальная изоляция, угрозы, и, в возрастающей мере, издевательства в сети Интернет) – в каждом отдельно взятый год⁵.

По оценкам Всемирного исследования психического здоровья ВОЗ во всех странах, независимо от уровня экономического развития, около 40% детей подвергается воздействию хотя бы одного негативного фактора (включая утраты, жестокое обращение, материальные трудности, болезни)⁶. Более того, один негативный фактор, как правило, сочетается с другими, и их воздействие обычно продолжают длительно время, при этом масштаб вреда и степень уязвимости возрастают от цикла к циклу, а одни проблемы приводят к возникновению или усугублению других. В результате многие дети сталкиваются с многочисленными негативными воздействиями, которые продолжают длительно

Таблица 1. Обзоры (с количественными показателями) и мета-анализы негативных воздействий в детском возрасте и психозов (с 2005 года)

Обзор	Год	Количество работ	Целевой контингент	Воздействия	Суммарный эффект, ОШ (95% ДИ), если не указано иное	% подвергшихся воздействию
Read и соавт. ¹⁰	2005	66	Амбулаторные и стационарные пациенты, по крайней мере 50% с психотическими расстройствами (группа сравнения отсутствует)	Сексуальное насилие		Ж 48%, М 28%
				Физическое насилие		Ж 48%, М 50%
				Любой из этих видов насилия		Ж 69%, М 59%
				Оба вида насилия		Ж 36%, М 19%
Morgan и Fisher ¹¹	2007	20	Амбулаторные и стационарные пациенты с психотическими расстройствами (группа сравнения отсутствует)	Сексуальное насилие		Ж 42%, М 28%
				Физическое насилие		Ж 35%, М 38%
				Любой из этих видов насилия		Ж 50%, М 50%
				Оба вида насилия		Ж 26%, М 18%
van Dam и соавт. ¹²	2012	7	Психотические переживания	Издательства сверстников	2.70 (2.00-3.60)	
Varese и соавт. ¹	2012	41	Любой психотический опыт, включая психотические переживания и психотические расстройства	Любые негативные события	2.78 (2.34-3.31) (популяционный риск 33%)	
				Сексуальное насилие	2.38 (1.98-2.87)	
				Физическое насилие	2.95 (2.25-3.88)	
				Психологическое насилие	3.40 (2.06-5.62)	
				Отсутствие надлежащего ухода	2.90 (1.71-4.92)	
				Смерть родителя	1.70 (0.82-3.53) После исключения выбросов 2.30 (1.63-3.24)	
				Издательства сверстников	2.39 (1.83-3.11)	
Bonoldi и соавт. ¹³	2013	23	Психотические расстройства (группа сравнения отсутствует)	Сексуальное насилие		26%
				Физическое насилие		39%
				Психологическое насилие		34%
de Sousa и соавт. ¹⁴	2013	20	Психотические расстройства	Коммуникативные отклонения у родителей	g-Хеджеса: 0.97 (0.76-1.18)	
Matheson и соавт. ²¹	2013	25	Шизофрения	Любые негативные события (в т.ч. насилие, отсутствие надлежащего ухода, утрата, присутствие при домашнем насилии, жизненные события)	3.60 (2.08-6.23) – в сравнении с контрольной группой; 1.23 (0.77-1.97) – в сравнении с аффективными психозами; 2.54 (1.29-5.01) – в сравнении с тревожными расстройствами; 1.37 (0.53-3.49) – в сравнении с депрессивным расстройством; 0.03 (0.01-0.15) – в сравнении с ПТСР/диссоциацией; 0.69 (0.29-1.68) – в сравнении с другими психотическими расстройствами; 0.65 (0.09-4.71) – в сравнении с расстройствами личности	
Cunningham и соавт. ¹⁵	2015	7	Любой психотический опыт, включая психотические переживания и психотические расстройства	Издательства сверстников	2.15 (1.14-4.04)	

Таблица 1. Обзоры (с количественными показателями) и мета-анализы негативных воздействий в детском возрасте и психозов (с 2005 года). Продолжение.

Обзор	Год	Количество работ	Целевой контингент	Воздействия	Суммарный эффект, ОШ (95% ДИ), если не указано иное	% подвергшихся воздействию
Kraan и соавт. ¹⁶	2015	6	Группа сверхвысокого риска в отношении психотических расстройств	Травмирующие события (в т.ч. насилие и отсутствие надлежащего ухода)	Hedge's g: 1.09, Z=4.60, p<0.01 (доверительные интервалы не приведены)	
Trotta и соавт. ¹⁷	2015	9	Персистирующие психотические переживания и симптомы	Любые негативные события (в т.ч. насилие, отсутствие надлежащего ухода, смерть родителя или разлука с родителем, издевательства сверстников, помещение в детский дом)	1.73 (1.26-2.32); неклиническая выборка: 1.76 (1.19-2.32); клиническая выборка: 1.55 (0.32-2.77)	
Velikonja и соавт. ¹⁸	2015	25	Шизотипические черты	Травмирующие события (в т.ч. насилие, отсутствие надлежащего ухода, издевательства сверстников, смерть родителя или разлука с родителем, иные травмирующие переживания, связанные с семейными конфликтами, угроза жизни или угроза нанесения увечья)	ОШ 2.01 - 4.15	

время, становятся неотъемлемой частью детства и подросткового возраста и, зачастую, накладывают отпечаток на всю последующую жизнь. Например, в процессе проведения Всемирного исследования психического здоровья ВОЗ было выявлено, что существует значительная корреляция между различными негативными воздействиями: среди тех, кто заявил о хотя бы одном неблагоприятном событии, 60% заявили также и о многих других подобных событиях⁶.

ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

В последние годы накопилось достаточно данных о том, что спорадические, не вызывающие дистресс психотические переживания (отрывочные галлюцинаторные переживания, подозрительность, паранойя, магическое мышление) достаточно широко распространены в популяции (по данным последнего мета-анализа распространенность в течение жизни составляет около 7%) и связаны с последующим развитием психотических и других расстройств^{8,9}.

Эти данные стали предпосылкой к быстрому росту числа исследований, изучающих связанные с вышеупомянутыми психотическими переживаниями факторы риска, которые, возможно, дадут нам некоторую информацию о вероятных причинах психотических расстройств. Эти научные работы являются частью обширного направления исследований, фокусирующегося на ранних (например, психические состояния, находящиеся в группе риска), более широких (т.е. все психотические расстройства) и более специфических (т.е. психотические симптомы или жалобы) психотических фенотипах. Этот тренд отражает текущие дискуссии о природе психозов (континуум против категоричной модели). Исследования негативных событий в детском возрасте затрагивают спектр различных исходов психозов.

ДААННЫЕ

С того момента как Read и соавт.¹⁰ опубликовали в 2005 г. обзор исследований, связанных с физическим и сексуальным насилием и психозами, появилось, по меньшей мере, тринадцать описательных и систематических обзоров (в т.ч. восемь мета-анализов), рассматривающих связь психозов с той или иной формой негативных воздействий в детском возрасте¹¹⁻²². В Таблице 1 приведены обзоры, в которых сообщается о проценте подвергшихся негативным воздействиям, либо о суммарном эффекте, оказываемом неблагоприятными событиями на развитие психозов.

Имеющиеся данные не противоречат друг другу. Большинство видов изученных негативных влияний и индикаторов связаны с увеличением риска или шансов развития психоза в 2-4 раза. Например, Varese и соавт.¹ в наиболее полном на сегодняшний день мета-анализе объединили 36 исследований и выявили, что, независимо от дизайна исследования, негативные события в детском возрасте были связаны с увеличением шансов развития психоза в 2,78 раза (95% ДИ: 2.34-3.31). Говоря об отдельных видах негативных воздействий, было показано, что при сексуальном насилии отношение шансов равно 2,38 (95% ДИ: 1.98-2.87), при физическом насилии – 2,95 (95% ДИ: 2.25-3.88), при психологическом насилии – 3.40 (95% ДИ: 2.06-5.62), при издевательствах сверстников – 2.39 (95% ДИ: 1.83-3.11), при отсутствии надлежащего ухода - 2.90 (95% ДИ: 1.71-4.92). Только смерть родителя не была статистически достоверно связана с развитием психоза (ОШ=1.70, 95% ДИ: 0.82-3.53).

После выхода вышеупомянутого мета-анализа за короткое время было опубликовано еще более двадцати исследований, большая часть которых приводит новые данные о том, что в анамнезе страдающих психотическими переживаниями в рамках спектра психо-

тических расстройств чаще выявляются негативные события, имевшие место в детском возрасте²³⁻⁴⁴. Весьма примечательно, Kelleher и соавт. в своем проспективном исследовании³¹ с участием 1112 подростков показали, что прекращение травмирующего воздействия связано с последующим прекращением психотических переживаний.

В других мета-анализах, рассматривавших конкретные негативные воздействия (например, издевательства сверстников¹²) или отдельные исходы психозов (например, шизофрения²¹; психические состояния, находящиеся в группе риска¹⁶; шизотипия¹⁸) приводятся схожие данные, т.е. увеличение риска или шансов развития психоза в 2-4 раза (Таблица 1). Другой недавний мета-анализ показал, что негативные воздействия в детском возрасте связаны с персистированием психотических переживаний во времени. Эта находка является особенно интересной, т.к. именно персистирование психотических переживаний слабой интенсивности является наиболее сильным предиктором последующего развития психотического расстройства¹⁷.

Таким образом, на первый взгляд, имеющиеся данные в значительной степени совпадают в отношении того, что различные формы негативных событий в детском возрасте связаны с состояниями, входящими в спектр психотических расстройств, и связь эта, возможно, носит линейный характер (см. ниже). Более того, исследования, в которых проводилась корректировка с учетом возможных искажающих факторов, не выявили подтверждений того, что эта связь может объясняться генетическими факторами или иными установленными факторами риска^{1,37,45}.

ПРОБЛЕМЫ

Тем не менее, остается несколько проблемных областей и пробелов. Во-первых, большая часть работ по данной тематике является общепопуляционными исследованиями психотических переживаний слабой интенсивности. Это важно, по крайней мере, по трем причинам. Первая причина заключается в том, что оценка этих переживаний зачастую ограничена отдельными вопросами, при этом погрешность измерений, без сомнения, значительна (т.е. ошибочное определение переживаний, как психотических, если они таковыми не являются). Это относится и кнашей работе⁴⁶. Вторая причина заключается в том, что психотические переживания слабой интенсивности зачастую сложно отделить от симптомов депрессии, тревоги и ПТСР, с которыми они могут сосуществовать. Перечисленные расстройства сами по себе тесно связаны с переживаемыми неблагоприятными событиями и травмами. Третья причина заключается в следующем: опыт переживаний респондента, побуждающий его положительно ответить на вопросы, описывающие психотические переживания, не обязательно связан с психотическим расстройством, и наоборот. Например, недавние исследования не выявили связи между психотическими переживаниями и баллами по шкале полигенного риска в отношении шизофрении⁴⁷. Следовательно, далеко не ясно, до какой степени связаны между собой неблагоприятные воздействия в детском возрасте и психотические переживания с психотическими расстройствами, характеризующимися множественными выраженными и вызывающими дистресс психотическими симптомами и нарушением функционирования.

Во-вторых, исследований психотических расстройств меньше, и, за некоторыми исключениями⁴⁸⁻⁵⁰, они слабы в методологическом плане – зачастую такие исследования включают малочисленные выборки пространственных случаев, взятых на основании удобства (в некоторых исследованиях выборки сужены до подгрупп, например, поздний дебют^{51,52} или только женщины⁵³), и контрольные группы. В таких исследованиях выявление взаимосвязи может быть следствием систе-

матической ошибки при составлении выборки – например, среди пациентов с более тяжелыми и/или длительно текущими расстройствами вероятность того, что они пережили негативные события, выше.

Наряду с этим существует и небольшое количество крупных, более надежных исследований, которые подтверждают наличие взаимосвязи между негативными событиями в детском возрасте и психозами. Однако имеются важные оговорки. Например, в исследовании AESOP (Aetiology and Ethnicity in Schizophrenia and Other Psychoses – Этиология и этническая принадлежность при шизофрении и других психозах – прим. перев.), сравнивавшем случаи первого эпизода психоза и контрольные случаи, выбранные случайным образом, нами были выявлены, во-первых, некоторые данные о взаимосвязи с утратой родителя и с разлукой с родителем⁵⁴ и, во-вторых, также некоторые данные о взаимосвязи с физическим насилием и, менее явно, с сексуальным насилием у женщин – но не у мужчин⁴⁹ (гендерные различия в этом отношении остаются малоизученными). Кроме того, Cutajar и соавт.⁵⁰ в своем исследовании с привлечением группы из 2759 участников, переживших сексуальное насилие в детстве, и контрольной группы получили подтверждение существования специфической взаимосвязи с сексуальным насилием с проникновением, произошедшим в возрасте между 12 и 17 годами. Очевидно, что нам необходимо больше исследований в этом направлении для прояснения указанных взаимосвязей.

В-третьих, большинство исследований опирается на ретроспективные воспоминания о пережитом насилии и других негативных событиях. Однако воспоминания о прошлых переживаниях зависят, в некоторой степени, от когнитивных способностей, а кроме того, они блекнут и трансформируются под воздействием новых переживаний, изменяющегося настроения и повторных пересказов. Это может быть особенно справедливо в отношении травматического опыта и может являться причиной систематических ошибок в результатах в случае, если способность к вспоминанию различается между индивидами с психозом и без него. Например, в случае психоза индивиды могут предоставить больше соответствующих воспоминаний вследствие влияния текущего психического состояния (напр., паранойя) и попыток ретроспективного поиска ответов (т.е. поиска прошлых переживаний, способных объяснить текущие проблемы). Комментируя работу Varese и соавт.¹, Susser и Widom² замечают, что эта проблема не может быть решена с помощью мета-анализов: «Результат объединения исследований с одинаковыми систематическими ошибками будет сам содержать в себе систематическую ошибку». Однако представляется маловероятным, что повторное получение одних и тех же результатов может объясняться только лишь систематическими ошибками памяти. К тому же, существуют данные о том, что воспоминания о насилии среди страдающих психотическими расстройствами стабильны во времени и не зависят от психического статуса⁵⁵. Кроме того, исследования, устанавливавшие факт воздействия негативных событий до оценки психотических переживаний или дебюта психотического расстройства, также выявили наличие взаимосвязей^{37,45,50}. Например, Arseneault соавт.⁴⁵ в своем исследовании E-Risk с участием 2232 близнецов выявили связь между отмеченными родителями жестоким обращением и издевательствами сверстников в возрасте до 7 лет и увеличением шансов развития психотических переживаний в возрасте 12 лет в 3,48 (95% ДИ: 1.93-6.27) и 2,19 (95% ДИ: 1.25-3.83) раз, соответственно. Cutajar и соавт.⁵⁰ в своем исследовании также устанавливали факт воздействия негативных факторов до дебюта расстройства.

В-четвертых, измерения негативных воздействий в детском возрасте до сих пор были довольно приближенными. Большинство исследований принимало во

внимание наличие или отсутствие воздействия в период всего детства, лишь ограниченно учитывая тип, тяжесть, конкретный момент времени или длительность воздействия. Мы отмечаем эти проблемы в более ранней работе¹¹. Данные, способные скорректировать указанные проблемы, появляются достаточно медленно. Имеющиеся данные (например, упомянутая ранее работа Cutaia соавт.⁵⁰) говорят о том, что все вышеперечисленные параметры имеют значение. Эти данные также подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований с применением более детальных способов оценки воздействий негативных факторов в детском и подростковом возрасте. Подчеркнем, что эти методологические проблемы не обесценивают имеющиеся на сегодняшний день результаты, но добавляют ограничения, требуют осторожности и указывают нам направление для новых исследований.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИРОДЫ ВЗАИМОСВЯЗИ

Исследовательский процесс начал развивать тему природы взаимосвязи между негативными воздействиями в детском возрасте и психозом (хотя многие ограничения, описанные выше, относятся и к этим исследованиям). В основу положены три наблюдения. Во-первых, как уже было замечено в самом начале, воздействие только одного вида неблагоприятных событий случается редко. Во-вторых, воздействию подвергаются многие дети, но лишь у небольшой части их развиваются психотические переживания и еще реже – психотические расстройства. В-третьих, неблагоприятные воздействия в детском возрасте связаны с целым рядом негативных последствий, как в отношении психического здоровья, так и благополучия в целом (например, прием психоактивных веществ). Если негативные события в детском возрасте действительно играют роль в развитии психозов, то перечисленные наблюдения поднимают вопросы о кумулятивном эффекте множественных неблагоприятных воздействий, о существовании других факторов, способных усиливать или ослаблять эффект (например, этиологические партнеры), о наличии специфичности и, в конечном итоге – о механизмах, посредством которых происходит увеличение риска.

КУМУЛЯТИВНЫЙ ЭФФЕКТ

Существуют подтверждения того, что результаты влияния множественных негативных событий на риск или на шансы развития психоза суммируются^{27,31,33,48,56,57}. Например, Wicksc соавт.⁵⁷ в своем исследовании, основанном на данных Шведского регистра населения, выявили умеренное линейное увеличение риска развития психотического расстройства при увеличении числа неблагоприятных факторов, воздействующих в детском возрасте. Varese и соавт.¹ сообщают о том, что 9 из 10 исследований, изучавших многочисленные негативные воздействия, показали существование линейной зависимости, т.е. увеличение риска или шансов с добавлением каждого дополнительного неблагоприятного фактора.

Однако, в отношении этих данных имеются определенные ограничения. Например, при простом сложении числа воздействий мы подразумеваем, что все воздействия имеют равнозначный эффект, что маловероятно. Более того, на основе проведенных исследований сделано предположение, что эффект имеет линейный характер – однако это редко проверялось формально, кроме того, не учитывалась вероятность существования пороговых эффектов. Применение альтернативных подходов может дать новые интересные результаты (например, анализ латентных классов может помочь разграничить группы индивидов на основе того, какому виду негативных воздействий они подвергались).

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ-ПАРТНЕРЫ

Неблагоприятные события, случившиеся в детском возрасте, не являются ни достаточными, ни обязательными факторами для развития психоза. Это означает, что их влияние должно зависеть от наличия других факторов – обуславливающих. Данное явление рассматривается в растущем объеме исследований, изучающих сочетание (синергизм) влияния неблагоприятных событий, имевших место в детском возрасте, а также генетических и средовых факторов.

Генно-средовое взаимодействие

Исследования взаимодействия генов и негативных воздействий в детском возрасте дали разнородные результаты. В некоторых исследованиях использовались не прямые суррогатные маркеры генетического риска – как правило, наличие психотических заболеваний у родственников первой степени родства. Например, Tienari соавт.⁵⁸, используя метод исследования приемных детей, изучили, зависит ли от уровня генетического риска степень влияния паттернов общения в семье на риск развития шизофрении. На начальном этапе ученые исследовали особенности общения (разделив их на два типа – легкая дисфункция и выраженная дисфункция) в группе детей, усыновленных матерями с диагнозом расстройств шизофренического спектра (группа высокого генетического риска, $n=5145$), и в группе детей, усыновленных матерями без такого диагноза (группа низкого генетического риска, $n=5158$). Затем исследователи наблюдали усыновленных детей в течение максимум 21 года с целью выяснить, у кого из них развивается расстройство шизофренического спектра. Было обнаружено, что влияние дисфункциональных паттернов общения на риск развития заболевания зависело от уровня генетического риска. В группе высокого генетического риска шансы возникновения заболевания были в 10 раз выше при наличии выраженной коммуникативной дисфункции по сравнению с легкой дисфункцией ($OR=10.00$, 95% ДИ: 3.26-30.69). В группе с низким генетическим риском шансы развития заболевания при разной степени коммуникативной дисфункции были равны ($OR=1.11$, 95% ДИ: 0.37-3.39).

В недавнем анализе данных исследования AESOP мы использовали наличие психотического заболевания у родителя пробанда в качестве непрямого маркера генетического риска с целью изучения взаимосвязи между генетическим риском и физическим насилием в детском возрасте на основании 172 клинических случаев первого эпизода психоза и 246 контрольных случаев. Между влиянием сочетания факторов насилия и семейного анамнеза и действием каждого из них по отдельности различий выявлено не было (т.е. наличие взаимодействия факторов не подтверждено). Однако изучение генно-средового взаимодействия не было целью данного исследования. Размер выборки был, без сомнения, достаточным лишь для выявления существенного эффекта взаимодействия. Другие авторы, которые использовали не прямые маркеры генетического риска^{60,61}, включая Arseneault соавт.⁴⁵, проанализировавшие данные исследования E-Risk, также не выявили доказательств существования взаимодействия между упомянутыми факторами.

Другие исследования использовали прямые измерения генетической вариативности для изучения взаимодействия с кандидатными генами, т.е. генами, связанными с развитием психоза или с определенными системами, например, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) или дофаминовой системой. Например, Collipс соавт.⁶² провели анализ данных, полученных на основании выборок пациентов с расстройствами психотического спектра, и изучили взаимосвязь между полиморфизмом гена FKBP5 (модулятор системы обратной связи, определяющей чувстви-

тельность глюкокортикоидных рецепторов, для которой доказана связь с травмами детского возраста в случаях посттравматического стрессового расстройства и депрессии) и травмами детского возраста (средний балл по шкале Опросника детских травм, Childhood-Trauma Questionnaire). Были получены некоторые доказательства взаимодействия между двумя однонуклеотидными полиморфизмами гена FKBP5 и травмой и его влияния на психотические симптомы. Однако эти данные подтвердились не на всех выборках. В другом исследовании, касавшемся гена FKBP5 и детских травм, включавшем 444 пациентов с шизофренией и 292 участников контрольной группы, Greens соавт.⁶³ представили некоторые данные о том, что сочетание насилия с наличием однонуклеотидного полиморфизма гена FKBP5 (отличного от тех, которые упоминаются в исследовании Collipс соавт.⁶²) влияло на когнитивные функции и, в особенности, на внимание в обеих группах. Кроме того, исследовались гены, кодирующие синтез нейротрофического фактора головного мозга (НФГМ), играющего роль в развитии нейронов и жизнестойкости клеток при воздействии стресса, а также гены, кодирующие синтез катехол-о-метилтрансферазы (КОМТ), участвующей в метаболизме катехоламинов, в т.ч. дофамина, в центральной нервной системе. Некоторые исследования подтвердили наличие взаимодействия (например, КОМТ^{64,65}, НФГМ⁶⁶), другие же – нет (НФГМ⁶⁴). Таким образом, данные в настоящее время ограничены, а методы и способы оценки разнородны. Тем не менее, исследования в этом направлении продолжаются⁶⁷. Вероятно, их авторы смогут применить становящиеся доступными результаты молекулярно-генетических исследований для того, чтобы продвинуться дальше использования приблизительных суррогатных маркеров генетического риска и трудоемких методов, позволяющих проанализировать только один кандидатный ген за раз. С большой долей уверенности можно сказать, что для моделирования взаимодействия генов и травм детского возраста в этих исследованиях будут применяться прямые способы оценки общего (или конкретного интересующего) генетического риска, взятые из полногеномных исследований ассоциаций (т.е. уровень полигенного риска, представленный в баллах и дающий оценочное представление об эффектах нескольких генов⁶⁸). Однако такие исследования занимают много времени. Следовательно, как первичных, так и повторных результатов, вероятно, следует ожидать не скоро.

Средо-средовое взаимодействие

Существует лишь небольшое число исследований, изучавших взаимодействие детских травм и других средовых факторов, в частности, неблагоприятных событий во взрослой жизни и употребления каннабиноидов. Результаты этих исследований согласуются друг с другом, и свидетельствуют о том, что в случаях развития психоза детские травмы сочетаются с употреблением каннабиноидов и неблагоприятными событиями во взрослом возрасте. Нам известно о шести исследованиях, касающихся употребления каннабиса⁶⁹⁻⁷⁴. Только одно из них не подтвердило, даже предположительно, наличие взаимосвязи между упомянутыми факторами⁷³. В качестве иллюстрации приведем анализ данных, полученных от 1700 респондентов в рамках опроса семей. Было выявлено 5-кратное увеличение шансов развития психотических переживаний среди респондентов, указавших инасилие в детском возрасте, и употребление каннабиноидов в предшествующем году, по сравнению с двукратным увеличением шансов среди тех, кто указал лишь один из этих факторов⁷⁴. Что касается неблагоприятных событий во взрослом возрасте, нам известно о четырех подобных исследованиях, и все они выявили наличие взаимосвязи между изученными факторами⁷⁴⁻⁷⁷. Прове-

денный анализ данных, полученных при опросе семей, явно показал, что сочетание неблагоприятных жизненных событий и насилия имеет синергетический эффект и увеличивает риск развития слабовыраженных психотических переживаний, причем эффект такого сочетания намного больше, чем эффект каждого фактора в отдельности⁷⁴. Похожие результаты получили Latasterc соавт.⁷⁵ в своем исследовании ранних стадий развития психоза (Early Developmental Stages of Psychosis study, N=1,722). Они показали, что неблагоприятные события в раннем возрасте и в недавнем прошлом усиливают эффекты друг друга и увеличивают риск развития слабовыраженных психотических переживаний. Другие исследования показали, что сочетание упомянутых факторов приводит к развитию психотических расстройств^{76,77}. Например, Bebbington с соавт.⁷⁶, используя данные британского исследования заболеваемости психическими расстройствами 2007 года (2007 UKA dult Psychiatric-Morbidity Survey), выявили, что сочетание сексуального насилия в детском возрасте и повторного насилия во взрослой жизни увеличивало риск развития вероятного психотического расстройства.

Защитные факторы

До сих пор совсем не был изучен вопрос существования защитных факторов, способных нейтрализовать последствия детских травм. Общеизвестны данные о том, что социальная поддержка, в особенности, поддержка взрослых, может ограничить отрицательные последствия насилия и других неблагоприятных событий в детском возрасте. При вторичном анализе данных, полученных в исследовании AESOP, нами было выявлено – хотя и только среди женщин – что влияние тяжелого физического насилия на риск развития психоза было слабее среди тех, кто имел более обширные социальные контакты⁷⁸. Помимо описанного выше, нам неизвестно о других исследованиях, изучавших эффект защитных факторов в отношении неблагоприятных событий в детском возрасте и психозов. Это важная тема для дальнейших исследований. Изучение причин, по которым некоторые люди обладают высокой устойчивостью к влиянию зачастую многочисленных неблагоприятных событий в детском возрасте, имеет непосредственную важность для понимания того, какие меры необходимо применять на ранних стадиях для снижения рисков и укрепления стрессоустойчивости.

СПЕЦИФИЧНОСТЬ

В широком смысле, большинство форм неблагоприятных событий в детском возрасте связано с рядом негативных последствий, в том числе и для психического здоровья. Здесь возникает вопрос о том, являются ли причинные факторы неспецифическими (с определенными формами, которые принимают стресс и расстройство под влиянием других факторов – например, генов), или же конкретные виды неблагоприятных событий увеличивают риск развития психоза или определенных психотических переживаний.

Существует достаточно причин предполагать существование как специфических, так и неспецифических эффектов⁷⁹. Возможно, что, например, большая часть неблагоприятных событий, активирующих ответную реакцию на стресс, приводит к развитию эффектов общего характера. И эти эффекты влияют на процессы, которые играют роль в разных видах исходов. Существование неспецифических эффектов, таким образом, представляется весьма вероятным. Кроме того, установление специфических эффектов затруднено, поскольку не только несколько неблагоприятных событий могут накладываться друг на друга, но и несколько симптомов могут также сосуществовать (в действительности, многие симптомы могут быть связаны в силу

общих причин или в силу того, что они являются стадиями одного процесса). Разделение эффектов – процесс далеко не простой. Несмотря на сказанное выше, существование некоторой специфичности представляется возможным. Разные виды переживаний могут влиять на разные психологические и, возможно, биологические процессы. Например, на самоопределение и на восприятие окружающего мира, на ожидание угрозы, на активацию участков мозга, регулирующих восприятие стресса и ответ на него. И все это, в свою очередь, может ложиться в основу других определенных переживаний. Как считают Bentall с соавт.⁷⁹, может существовать частичная специфичность. Не удивительно, что имеются данные как о неспецифических, так и о специфических эффектах. Говоря в общем, о любых негативных воздействиях ребенка и о психотических расстройствах, существует мало данных, подтверждающих наличие специфичности. В своем мета-анализе Matheson с соавт.²¹ не нашли доказательства того, что степень взаимосвязи неблагоприятных событий в детском возрасте выше с шизофренией, чем с другими психотическими расстройствами, депрессией или расстройствами личности. Эта взаимосвязь была слабее в отношении тревоги и сильнее в отношении посттравматического стрессового расстройства, а также диссоциативных состояний, чему были найдены некоторые подтверждения. В широком понимании этого термина, неблагоприятные воздействия в детском возрасте были связаны с повышенным риском развития всех вышеперечисленных расстройств.

Когда фокус исследований смещается с общего уровня на конкретные виды неблагоприятных воздействий, появляются некоторые данные о специфичности. Например, при углубленном анализе результатов исследования AESOP⁸⁰ мы обнаружили некоторые предварительные данные о том, что физическое насилие (за исключением сексуального насилия), в особенности со стороны матери и до 12-ти летнего возраста, специфически связано с повышенным риском развития психотического расстройства. Данный вывод находится в одном ключе с имеющимися данными в отношении других расстройств, полученными в результате разделения эффектов этих расстройств. Будет уместным снова отметить, что Cutaia с соавт.⁵⁰ выявили связь только с наиболее тяжелым и жестоким сексуальным насилием.

Другие исследователи получили схожие данные в отношении специфических эффектов негативных воздействий, включающих угрозы и проявления враждебности. Особенно здесь нужно отметить полученные Arseneault с соавт.⁴⁵ результаты анализа данных исследования E-Risk. При рассмотрении специфических эффектов трех негативных событий и воздействий, а именно – серьезной травмы, издевательств сверстников, жестокого обращения – только последние два из них были связаны с повышенным риском развития психотических переживаний. Исследователи предположили, что негативный опыт, связанный с намеренным причинением вреда, играет особую роль в возникновении психотических переживаний. Анализируя данные голландского исследования NEMESIS (Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study – Нидерландское Исследование Психического Здоровья и Заболеваемости – прим. редак.), van Nierop с соавт.⁸¹ обнаружили дополнительные свидетельства существования специфических последствий у событий, связанных с намеренным причинением вреда. Эти выводы подтверждают ранее полученные данные (например, Bebbington с соавт.⁸²) и согласуются с результатами исследований взрослых участников, на основании которых были сделаны предварительные заключения о том, что между негативными жизненными событиями (например, физическое насилие) и психозом может существовать специфическая связь^{46,83}.

Любопытен тот факт, что в одном из немногочисленных исследований, напрямую изучавших взаимосвязь между расовой дискриминацией и психозом, Karlsen с соавт.⁸⁴ показали, что наиболее выраженный эффект наблюдался в случае дискриминации, сопряженной с физическим насилием. Высокая заболеваемость психотическими расстройствами в некоторых группах мигрантов и этнических меньшинств может, отчасти, быть следствием повышенной подверженности угрозам, проявлениям враждебности и насилия в контексте общей социальной депривации и дискриминации, – а не следствием феномена социального поражения (к тому же, сам этот термин некорректен), как ранее предполагалось⁸⁵. В целом, возможно, что упомянутый отрицательный опыт может приводить к развитию подозрительности, паранойи и, в конечном итоге, бреда преследования и бреда отношения – наиболее распространенных симптомов шизофрении и других психотических расстройств. На симптоматическом уровне существуют данные о специфической взаимосвязи между сексуальным насилием и галлюцинациями, между нарушением ранних привязанностей, склонностью подвергаться повторному насилию – и паранойей, а также между коммуникативными отклонениями у родителей – и расстройствами мышления⁷⁹.

МЕХАНИЗМЫ

Биологические

Существует ряд взаимосвязанных биологических механизмов, посредством которых неблагоприятные события в детском возрасте могут увеличивать риск развития психотических расстройств – например, путем воздействия на ГН и дофаминовую системы, а также на нейрокогнитивные функции. Основание считать эти гипотетические механизмы существующими, дают нам исследования, демонстрирующие дефицитность и дисфункцию упомянутых биологических систем у подвергшихся неблагоприятным воздействиям в детском возрасте, в особенности, получившим психологическую травму, а также у страдающих психотическими расстройствами. Во-первых, имеются убедительные доказательства того, что неблагоприятные воздействия в детском возрасте связаны с гиперактивацией и сенситизацией ГН системы^{86,87}, а в последние годы накапливаются также данные о нарушении регуляции этой системы у больных психотическими расстройствами^{86,88}. Например, в ряде исследований были показаны различия в базальных уровнях кортизола при наличии психотического расстройства и при его отсутствии, при этом в большинстве исследований сообщалось о повышении уровня кортизола в то или иное время дня^{86,89}. Существуют также некоторые данные об увеличении размеров гипофиза при психотических расстройствах⁹⁰. Кроме того, гиперактивность ГН системы повышает высвобождение дофаминина.

Во-вторых, имеются свидетельства уменьшения объема гиппокампа как у подвергшихся негативным воздействиям в детском возрасте⁸⁷, так и у страдающих психотическими расстройствами⁸⁶. Например, мета-анализы показали, что объем гиппокампа билатерально снижен у больных с первым психотическим эпизодом и у больных с длительным течением заболевания^{91,92}. Это имеет значение в рассматриваемом контексте, т.к. гиппокамп участвует в регуляции формирования ГН системой ответа на стресс. Кроме того, имеются некоторые прямые подтверждения того, что сниженный объем гиппокампа в случаях первичного психотического эпизода отчасти объясняется процессами, связанными со стрессом и оцениваемыми с помощью измерения уровня кортизола⁹³.

В-третьих, существуют исследования, зафиксировавшие снижение уровня НФГМ (необходимого для ней-

рогенеза гиппокампа) вследствие воздействия стресса⁸⁶, а также в случаях психотических расстройств⁹⁴.

И наконец, в-четвертых, имеются данные о повышении высвобождения дофамина в результате воздействия стресса (в основном, при использовании животных моделей⁹⁵), а также в случаях расстройств психотического спектра⁹⁶⁻⁹⁸. Это привело к предположению, что длительное воздействие стресса в сочетании с другими факторами, в т.ч. с генами (например, FKBP5) и патологическим нейрогенезом на ранних этапах, может способствовать нарушению регуляции взаимозависимых биологических систем, что приводит к повышенному высвобождению дофамина и развитию позитивных симптомов психотического расстройства⁹⁷⁻⁹⁹. Начиная появляться исследования, представляющие некоторые прямые доказательства, поддерживающие эту модель^{88,100,101}. Однако в настоящее время данные, подтверждающие то, что эти механизмы опосредуют связь между негативными воздействиями в детском возрасте и развитием психоза, ограничены. Учитывая это, можно предположить, что негативные воздействия в детском возрасте и связанные с ними нейробиологические изменения формируют предпосылки для возникновения нейрокогнитивного дефицита, часто встречающегося у пациентов с психотическими расстройствами, в частности, с шизофренией. Существуют, например, данные о том, что негативные воздействия в детском возрасте связаны с когнитивными нарушениями у больных с психозами, а также о том, что нейробиологические нарушения, упомянутые выше (например, дисфункция ГН системы, снижение объема гиппокампа), связаны с когнитивным дефицитом в ряде сфер, в том числе в вербальной и невербальной памяти, внимании и скорости обработки информации¹⁰²⁻¹⁰⁶. Более того, эти когнитивные нарушения могут способствовать увеличению рисков из-за влияния на способность человека справляться с последующими стрессами.

Психологические

Существует также целый ряд психологических процессов, посредством которых негативные воздействия на ребенка могут увеличивать риск развития психозов – например, через влияние на осмысление, когнитивные схемы и аффект. Исследования психологических механизмов, как правило, сфокусированы на связях между конкретными процессами и конкретными переживаниями или симптомами. Например, процесс изучения психологических медиаторов взаимосвязи между неблагоприятными воздействиями в детском возрасте, особенно сексуальным насилием, и слуховыми галлюцинациями сосредоточен на ошибках локализации источника (т.е. тенденциях привязывать внутренние мысли к внешним источникам), а также на диссоциации, т.к. оба этих явления играют роль в развитии галлюцинаций. Данные, однако, ограничены и разнородны⁷⁹. Например, в исследовании с участием групп активно галлюцинирующих пациентов, пациентов с галлюцинациями в анамнезе и контрольной группы, Varese соавт.¹⁰⁷ не обнаружили никаких подтверждений того, что производительность при выполнении заданий на локализацию источника воспоминания коррелировала с насилием в детском возрасте. Существуют, однако, некоторые данные, полученные из небольшого числа одномоментных исследований, позволяющие предположить, что диссоциация может опосредовать связь между насилием над ребенком и психозом⁷⁹. Более того, негативные воздействия в детском возрасте могут влиять на психологические процессы, играющие роль в развитии паранойи, бреда преследования и бреда отношения.

Freeman и Garety¹⁰⁸ выявили шесть психологических процессов, которые могут участвовать в возникновении параноидных идей: тревожность, негативные

представления о себе, чувствительность при межличностных контактах, нарушение сна, необычные внутренние переживания и ошибки суждения. Опыт негативных воздействий, особенно в детском и подростковом возрасте, когда происходит кристаллизация стиля мышления и представлений о себе и мире, может отрицательно повлиять на каждый из упомянутых механизмов. Повторное переживание опасности, например, может способствовать формированию тревожного стиля мышления, негативных представлений о себе и ошибок суждения (т.е. склонности делать необоснованные выводы или ожидать опасности на основании ограниченной информации)¹⁰⁸. Эти процессы, к тому же, могут быть взаимосвязаны (например, чрезмерная тревожность приводит к бессоннице). Однако следует еще раз подчеркнуть, что существует недостаточное количество прямых доказательств того, что описанные процессы опосредуют связь между негативными воздействиями в детском возрасте и психозом, поэтому необходимо больше исследований в этом направлении¹⁰⁸.

Наконец, негативные воздействия на ребенка могут увеличить риск развития психоза посредством влияния на аффект. Существует ряд данных, в т.ч. полученных в лонгитюдных исследованиях, свидетельствующих о том, что связь между негативными воздействиями на ребенка и психотическим опытом опосредована самооценкой, симптомами депрессии и тревоги^{109,110}. При анализе данных, полученных в Эйвонском лонгитюдном исследовании родителей и детей, Fishers соавт.¹¹⁰ обнаружили, что самооценка и аффективные симптомы в значительной мере опосредовали связь между насилием и психотическими переживаниями.

Вышеперечисленные предположительные биологические и психологические механизмы иллюстрируют различные дополняющие друг друга уровни интерпретаций. Например, дисфункция и дефицитарность биологических систем (восприимчивость к стрессу, повышенное высвобождение дофамина) могут являться неврологическим субстратом, лежащим в основе соответствующих психологических процессов (например, тревожность, ошибки суждения). Это учитывается в ряде интегративных моделей психоза^{98,101,111}.

НЕКОТОРЫЕ ВЫВОДЫ

Исследования, обобщенные в данной статье, освещают несколько моментов. Во-первых, негативные воздействия на ребенка, даже множественные, не являются ни достаточными, ни необходимыми триггерами психоза. Это справедливо в отношении всех факторов риска развития психозов. Необходимо присутствие других этиологических факторов, в том числе генетических, социальных и других средовых факторов. Имеющиеся данные, в целом, поддерживают эту теорию. Во-вторых, многие сложные и неприятные ситуации и переживания в детстве могут иметь общие и долгосрочные эффекты на биологические системы, а также на когнитивные способности и схемы, которые предрасполагают к ряду неблагоприятных исходов в отношении психического здоровья, в том числе к психозам. В-третьих, некоторые виды ситуаций и переживаний могут увеличивать риск возникновения определенных заболеваний или симптомов. На основании сведений, собранных в данном обзоре, можно заключить, что воздействие контекста и событий, связанных с высоким уровнем межличностной враждебности, опасности и насилия – в особенности, тяжелых и продолжительных – может увеличивать риск развития психотических переживаний и расстройств. Эти наблюдения подталкивают к размышлениям об их влиянии на наше понимание психозов. Во-первых, у большинства людей психотические переживания и расстройства, вероятно, возникают в результате сочетания ряда общих и специфических этиологических

факторов, присоединяющихся в процессе развития. Перефразируя Kagan¹¹², факторы риска развития психоза образуют сложно переплетающийся узор, который не так легко понять. Имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на то, что негативные воздействия в детском возрасте для некоторых людей становятся частью этого узора.

Во-вторых, определенные совокупности генетических и средовых факторов, толкающих каждого человека по пути его развития к психозу, могут быть высокоспецифичными. Иными словами, существуют этиологические факторы-партнеры, относительный вклад которых меняется от человека к человеку.

В-третьих, эти наблюдения могут объяснить как разнообразие проявлений психотических расстройств, так и коморбидность с другими расстройствами. Если некоторые факторы или индикаторы риска – в частности, измеряемые на общем уровне (например, социальный класс) – являются общими для ряда расстройств, то существование коморбидности ожидаемо. Если специфические факторы риска (до какой-то степени, по крайней мере) обуславливают возникновение различных симптомов и признаков расстройства, то различия (например, в возрасте и характере дебюта, в соотношении позитивных и негативных симптомов, в прогнозе) ожидаемо будут зависеть от совокупности вовлеченных этиологических факторов. Тому существует ряд подтверждений (например, связь между генетическим риском, маркерами нейронтогенеза и более ранним возрастом дебюта, между социальным неблагополучием и позитивными симптомами, между сексуальным насилием и галлюцинациями).

И наконец, можно высказать предположение о том, что существуют случаи, в которых этиологические факторы являются преимущественно генетическими и нейронтогенетическими, а также случаи, в которых этиология преимущественно социально-средовая. Примером последнего будет случай, полученный в результате повторяющегося воздействия опасности и выраженной межличностной враждебности на фоне значительного социального неблагополучия и изоляции. Пойдя еще дальше, можно предположить, что психотические расстройства, произрастающие на почве неблагополучия и травм, имеют больше общего с посттравматическим стрессовым расстройством и другими последствиями травм, чем с психозами, корни которых уходят в нейронтогенез¹¹³.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно сказать, что имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что негативные воздействия в детском возрасте – в особенности, воздействие нескольких неблагоприятных факторов, включающих враждебное отношение и опасность – действительно способствуют развитию психотических переживаний и психотических расстройств у некоторых людей. Однако совокупность данных имеет слабые места и пробелы, и это означает, что некоторая осторожность в интерпретациях по-прежнему оправдана. Тем не менее, устранение этих слабых мест и заполнение пробелов поможет нам еще многое узнать о природе психозов, и что, возможно, даже более важно – о том, каким образом мы можем наиболее эффективно снижать риски, минимизировать стресс и улучшать результаты.

Библиография

1. Varese F, Smeets F, Drukker M et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull* 2012;38:661-71.
2. Susser E, Widom CS. Still searching for lost truths about the bitter sorrows of childhood. *Schizophr Bull* 2012;38:672-5.

3. UK Department for Work and Pensions. Households below average income: an analysis of the income distribution 1994/5 to 2013/2014. London: Office of National Statistics, 2015.
4. UK Office of National Statistics. Families and households: 2013. London: Office of National Statistics, 2013.
5. National Society for the Prevention of Cruelty to Children. Child abuse and neglect in the UK today. London: National Society for the Prevention of Cruelty to Children, 2011.
6. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry* 2010;197:378-85.
7. Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med* 2013;43: 1133-49.
8. Fisher HL, Caspi A, Poulton R et al. Specificity of childhood psychotic symptoms for predicting schizophrenia by 38 years of age: a birth cohort study. *Psychol Med* 2013;43:2077-86.
9. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A et al. The bidirectional associations between psychotic experiences and DSM-IV mental disorders. *Am J Psychiatry* (in press).
10. Read J, van Os J, Morrison A et al. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:330-50.
11. Morgan C, Fisher H. Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma – a critical review. *Schizophr Bull* 2007;33:3-10.
12. van Dam D, van der Ven E, Velthorst E et al. Childhood bullying and the association with psychosis in non-clinical and clinical samples: a review and meta-analysis. *Psychol Med* 2012;42:2463-74.
13. Bonoldi I, Simeone E, Rocchetti M et al. Prevalence of self-reported childhood abuse in psychosis: a meta-analysis of retrospective studies. *Psychiatry Res* 2013;210:8-15.
14. de Sousa P, Varese F, Sellwood W et al. Parental communication and psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;40:756-68.
15. Cunningham T, Hoy K, Shannon C. Does childhood bullying lead to the development of psychotic symptoms? A meta-analysis and review of prospective studies. *Psychosis* 2016;8:48-59.
16. Kraan T, Velthorst E, Smit F et al. Trauma and recent life events in individuals at ultra high risk for psychosis: review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2015;161:143-9.
17. Trotta A, Murray R, Fisher H. The impact of childhood adversity on the persistence of psychotic symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2015;45:2481-98. *100 World Psychiatry* 15:2 - June 2016
18. Velikonja T, Fisher H, Mason O et al. Childhood trauma and schizophrenia: a systematic literature review. *Psychol Med* 2015;45:947-63.
19. Bendall S, Jackson HJ, Hulbert CA et al. Childhood trauma and psychotic disorders: a systematic, critical review of the evidence. *Schizophr Bull* 2008;34:568-79.
20. Carr CP, Martins CMS, Stingel AM et al. The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes. *J Nerv Ment Dis* 2013;201:1007-20.
21. Matheson S, Shepherd A, Pinchbeck R et al. Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychol Med* 2013;43:225-38.
22. Ackner S, Skeate A, Patterson P et al. Emotional abuse and psychosis: a recent review of the literature. *J Aggress Maltreat Trauma* 2013;22:1032-49.
23. Addington J, Stowkowy J, Cadenhead KS et al. Early traumatic experiences in those at clinical high risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2013;7:300-5.
24. Alemayehu S, Ayessa-Arriola R, Arias B et al. Childhood abuse in the etiological continuum underlying psychosis from first-episode psychosis to psychotic experiences. *Eur Psychiatry* 2015;30:38-42.
25. Alemayehu S, Goldberg X, van Winkel R et al. Childhood adversity and psychosis: examining whether the association is due to genetic confounding using a monozygotic twin differences approach. *Eur Psychiatry* 2013;28: 207-12.
26. Bartels-Velthuis AA, van de Willige G, Jenner JA et al. Auditory hallucinations in childhood: associations with adversity and delusional ideation. *Psychol Med* 2012;42:583-93.
27. Bentall RP, Wickham S, Shevlin M et al. Do specific early-life adversities lead to specific symptoms of psychosis? A study from the 2007

- the Adult Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophr Bull* 2012;38:734-40.
28. Daalman K, Diederer KM, Derks EM et al. Childhood trauma and auditory verbal hallucinations. *Psychol Med* 2012;42:2475-84.
 29. DeRosse P, Nitzburg GC, Kompancaril B et al. The relation between childhood maltreatment and psychosis in patients with schizophrenia and non-psychiatric controls. *Schizophr Res* 2014;155:66-71.
 30. Holshausen K, Bowie CR, Harkness KL. The relation of childhood maltreatment to psychotic symptoms in adolescents and young adults with depression. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2016;45:241-7.
 31. Kelleher I, Keeley H, Corcoran P et al. Childhood trauma and psychosis in a prospective cohort study: cause, effect, and directionality. *Am J Psychiatry* 2013;170:734-41.
 32. van Nierop M, Viechtbauer W, Gunther N et al. Childhood trauma is associated with a specific admixture of affective, anxiety, and psychosis symptoms cutting across traditional diagnostic boundaries. *Psychol Med* 2015;45:1277-88.
 33. Rössler W, Hengartner MP, Ajdacic-Gross V et al. Impact of childhood adversity on the onset and course of subclinical psychosis symptoms – Results from a 30-year prospective community study. *Schizophr Res* 2014;153:189-95.
 34. Russo DA, Stochl J, Painter M et al. Trauma history characteristics associated with mental states at clinical high risk for psychosis. *Psychiatry Res* 2014;220:237-44.
 35. Shevlin M, McAnee G, Bental RP et al. Specificity of association between adversities and the occurrence and co-occurrence paranoia and hallucinations: evaluating the stability of childhood risk in an adverse adult environment. *Psychosis* 2015;7:206-16.
 36. Thompson AD, Nelson B, Yuen HP et al. Sexual trauma increases the risk of developing psychosis in an ultra high-risk “prodromal” population. *Schizophr Bull* 2014;40:697-706.
 37. Wolke D, Lereya ST, Fisher HL et al. Bullying in elementary school and psychotic experiences at 18 years: a longitudinal, population-based cohort study. *Psychol Med* 2014;44:2199-211.
 38. Barrigon ML, Diaz FJ, Gurpegui M et al. Childhood trauma as a risk factor for psychosis: a sib-pair study. *J Psychiatr Res* 2015;70:130-6.
 39. Bratlien U, Oie M, Haug E et al. Environmental factors during adolescence associated with later development of psychotic disorders – a nested case-control study. *Psychiatry Res* 2014;215:579-85.
 40. Paksarian D, Eaton WW, Mortensen PB et al. A population-based study of the risk of schizophrenia and bipolar disorder associated with parent-child separation during development. *Psychol Med* 2015;45:2825-37.
 41. Sheffield JM, Williams LE, Blackford JU et al. Childhood sexual abuse increases risk of auditory hallucinations in psychotic disorders. *Compr Psychiatry* 2013;54:1098-104.
 42. Trauelsen AM, Bendall S, Jansen JE et al. Childhood adversity specificity and dose-response effect in non-affective first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2015;165:52-9.
 43. Trotta A, Di Forti M, Mondelli V et al. Prevalence of bullying victimisation amongst first-episode psychosis patients and unaffected controls. *Schizophr Res* 2013;150:169-75.
 44. Uptegrove R, Chard C, Jones L et al. Adverse childhood events and psychosis in bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2015;206:191-7.
 45. Arseneault L, Cannon M, Fisher HL et al. Childhood trauma and children’s emerging psychotic symptoms: a genetically sensitive longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry* 2011;168:65-72.
 46. Morgan C, Reininghaus U, Reichenberg A et al. Adversity, cannabis use and psychotic experiences: evidence of cumulative and synergistic effects. *Br J Psychiatry* 2014;204:346-53.
 47. Zammit S, Hamshere M, Dwyer S et al. A population-based study of genetic variation and psychotic experiences in adolescents. *Schizophr Bull* 2014;40:1254-62.
 48. Heins M, Simons C, Lataster T et al. Childhood trauma and psychosis: a case-control and case-sibling comparison across different levels of genetic liability, psychopathology, and type of trauma. *Am J Psychiatry* 2011;168:1286-94.
 49. Fisher H, Morgan C, Dazzan P et al. Gender differences in the association between childhood abuse and psychosis. *Br J Psychiatry* 2009;194: 319-25.
 50. Cutajar MC, Mullen PE, Ogloff JR et al. Schizophrenia and other psychotic disorders in a cohort of sexually abused children. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1114-9.
 51. Giblin S, Clare L, Livingston G et al. Psychosocial correlates of late-onset psychosis: life experiences, cognitive schemas, and attitudes to ageing. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:611-23.
 52. Cohen CI, Abdallah CG, Diwan S. Suicide attempts and associated factors in older adults with schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;119:253-7.
 53. Friedman S, Harrison G. Sexual histories, attitudes, and behavior of schizophrenic and “normal” women. *Arch Sex Behav* 1984;13:555-67.
 54. Morgan C, Kirkbride J, Leff J et al. Parental separation, loss and psychosis in different ethnic groups: a case-control study. *Psychol Med* 2007;37: 495-503.
 55. Fisher HL, Craig TK, Fearon P et al. Reliability and comparability of psychosis patients’ retrospective reports of childhood abuse. *Schizophr Bull* 2011;37:546-53.
 56. Shevlin M, Murphy J, Read J et al. Childhood adversity and hallucinations: a community-based study using the National Comorbidity Survey Replication. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2011;46:1203-10.
 57. Wicks S, Hjerm A, Gunnell D et al. Social adversity in childhood and the risk of developing psychosis: a national cohort study. *Am J Psychiatry* 2005;162:1652-7.
 58. Tienari P, Wynne LC, Sorri A et al. Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *Br J Psychiatry* 2004;184:216-22.
 59. Fisher HL, McGuffin P, Boydell J et al. Interplay between childhood physical abuse and familial risk in the onset of psychotic disorders. *Schizophr Bull* 2014;40:1443-51.
 60. Trotta A, Di Forti M, Iyegbe C et al. Familial risk and childhood adversity interplay in the onset of psychosis. *Br J Psychiatry Open* 2015;1:6-13.
 61. Wigman J, van Winkel R, Ormel J et al. Early trauma and familial risk in the development of the extended psychosis phenotype in adolescence. *Acta Psychiatr Scand* 2012;126:266-73.
 62. Collip D, Myin-Germeys I, Wichers M et al. FKBP5 as a possible moderator of the psychosis-inducing effects of childhood trauma. *Br J Psychiatry* 2013;202:261-8.
 63. Green MJ, Chia T, Cairns MJ et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype moderates the effects of childhood trauma on cognition and symptoms in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2014;49:43-50.
 64. Ramsay H, Kelleher I, Flannery P et al. Relationship between the COMT Val158Met and BDNF-Val66Met polymorphisms, childhood trauma and psychotic experiences in an adolescent general population sample. *PLoS One* 2013;8:e79741.
 65. Vinkers CH, van Gastel WA, Schubart CD et al. The effect of childhood maltreatment and cannabis use on adult psychotic symptoms is modified by the COMT Val158 Met polymorphism. *Schizophr Res* 2013;150: 303-11. *World Psychiatry* 15:2 - June 2016 101
 66. Alemany S, Arias B, Aguilera M et al. Childhood abuse, the BDNF-Val66Met polymorphism and adult psychotic-like experiences. *Br J Psychiatry* 2011;199:38-42.
 67. European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions. Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. *Schizophr Bull* 2014;40:729-36.
 68. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
 69. Houston JE, Murphy J, Adamson G et al. Childhood sexual abuse, early cannabis use, and psychosis: testing an interaction model based on the National Comorbidity Survey. *Schizophr Bull* 2008;34:580-5.
 70. Murphy J, Houston JE, Shevlin M et al. Childhood sexual trauma, cannabis use and psychosis: statistically controlling for pre-trauma psychosis and psychopathology. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013;48:853-61.
 71. Harley M, Kelleher I, Clarke M et al. Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. *Psychol Med* 2010;40:1627-34.
 72. Konings M, Stefanis N, Kuepper R et al. Replication in two independent population-based samples that childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk. *Psychol Med* 2012;42:149- 59.
 73. Kuepper R, van Os J, Lieb R et al. Do cannabis and urbanicity cooperate in causing psychosis? Evidence from a 10-year follow-up cohort study. *Psychol Med* 2011;41:2121-9.
 74. Morgan C, Reininghaus U, Reichenberg A et al. Adversity, cannabis use and psychotic experiences: evidence of cumulative and synergistic effects. *Br J Psychiatry* 2014;204:346-53.

75. Lataster J, Myin-Germeys I, Lieb R et al. Adversity and psychosis: a 10-year prospective study investigating synergism between early and recent adversity in psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:388-99.
76. Bebbington P, Jonas S, Kuipers E et al. Childhood sexual abuse and psychosis: data from a cross-sectional national psychiatric survey in England. *Br J Psychiatry* 2011;199:29-37.
77. Morgan C, Reininghaus U, Fearon P et al. Modeling the interplay between childhood and adult adversity in pathways to psychosis: initial evidence from the AESOP study. *Psychol Med* 2014;44:407-19.
78. Gayer-Anderson C, Fisher HL, Fearon P et al. Gender differences in the association between childhood physical and sexual abuse, social support and psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1489-500.
79. Bentall RP, de Sousa P, Varese F et al. From adversity to psychosis: pathways and mechanisms from specific adversities to specific symptoms. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:1011-22.
80. Fisher H, Jones P, Fearon P et al. The varying impact of type, timing and frequency of exposure to childhood adversity on its association with adult psychotic disorder. *Psychol Med* 2010;40:1967-78.
81. van Nierop M, Lataster T, Smeets F et al. Psycho-pathological mechanisms linking childhood traumatic experiences to risk of psychotic symptoms: analysis of a large, representative population-based sample. *Schizophr Bull* 2014;40(Suppl. 2):S123-30.
82. Bebbington PE, Bhugra D, Brugha T et al. Psychosis, victimisation and childhood disadvantage. *Br J Psychiatry* 2004;185:220-6.
83. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S et al. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:740-7.
84. Karlsen S, Nazroo JY, McKenzie K et al. Racism, psychosis and common mental disorder among ethnic minority groups in England. *Psychol Med* 2005;35:1795-803.
85. Seltzer JP, van der Ven E, Rutten BP et al. The social defeat hypothesis of schizophrenia: an update. *Schizophr Bull* 2013;39:1180-6.
86. Ruby E, Polito S, McMahon K et al. Pathways associating childhood trauma to the neurobiology of schizophrenia. *Front Psychol Behav Sci* 2014; 3:1-17.
87. Teicher MH, Andersson SL, Polcari A et al. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:33-44.
88. Mondelli V, Dazzan P, Heggel N et al. Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophr Res* 2010;116:234-42.
89. Borges S, Gayer-Anderson C, Mondelli V. A systematic review of the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in first episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:603-11.
90. Pariante CM, Dazzan P, Danese A et al. Increased pituitary volume in antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the AESOP first-onset psychosis study. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1923-31.
91. Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA et al. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:433-40.
92. Adriano F, Caltagirone C, Spalletta G. Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis. *Neuroscientist* 2012;18:180-200.
93. Mondelli V, Pariante CM, Navari S et al. Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2010;119:75-8.
94. Shoval G, Weizman A. The possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15:319-29.
95. Meaney MJ, Szyf M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7:103-23.
96. Howes OD, Shotbolt P, Bloomfield M et al. Dopa-minergic function in the psychosis spectrum: an [18F]-DOPA imaging study in healthy individuals with auditory hallucinations. *Schizophr Bull* 2012;39:807-14.
97. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35:549-62.
98. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet* 2014;383:1677-87.
99. Barker V, Gumley A, Schwannauer M et al. An integrated biopsychosocial model of childhood maltreatment and psychosis. *Br J Psychiatry* 2015; 206:177-80.
100. Mondelli V, Cattaneo A, Belvederi-Murri M et al. Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1677-84.
101. Read J, Fosse R, Moskowitz A et al. The traumagenic neurodevelopmental model of psychosis revisited. *Neuropsychiatry* 2014;4:65-79.
102. Aas M, Dazzan P, Mondelli V et al. Abnormal cortisol awakening response predicts worse cognitive function in patients with first-episode psychosis. *Psychol Med* 2011;41:463-76.
103. Aas M, Dazzan P, Fisher HL et al. Childhood trauma and cognitive function in first-episode affective and non-affective psychosis. *Schizophr Res* 2011;129:12-9.
104. Aas M, Dazzan P, Mondelli V et al. A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation. *Front Psychiatry* 2014;4:182.
105. Aas M, Haukvik UK, Djurovic S et al. BDNF val66met modulates the association between childhood trauma, cognitive and brain abnormalities in psychoses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;46:181-8.
106. Aas M, Steen NE, Agartz I et al. Is cognitive impairment following early life stress in severe mental disorders based on specific or general cognitive functioning? *Psychiatry Res* 2012;198:495-500.
107. Varese F, Barkus E, Bentall RP. Dissociation mediates the relationship between childhood trauma and hallucination-proneness. *Psychol Med* 2012;42:1025-36.
108. Freeman D, Garety P. Advances in understanding and treating persecutory delusions: a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:1179-89.
109. Fowler D, Hodgekins J, Garety P et al. Negative cognition, depressed mood, and paranoia: a longitudinal pathway analysis using structural equation modeling. *Schizophr Bull* 2012;38:1063-73.
110. Fisher HL, Schreier A, Zammit S et al. Pathways between childhood victimization and psychosis-like symptoms in the ALSPAC birth cohort. *Schizophr Bull* 2013;39:1045-55.
111. Garety PA, Bebbington P, Fowler D et al. Implications for neurobiological research of cognitive models of psychosis: a theoretical paper. *Psychol Med* 2007;37:1377-91.
112. Kagan J. *The human spark: the science of human development*. New York: Basic Books, 2013.
113. Johnstone L. Can traumatic events traumatise people? Trauma, madness, and 'psychosis'. In: Rapley M, Moncreiff J, Dillon J (eds). *De-medicalising misery: psychiatry, psychology, and the human condition*. New York: Palgrave Macmillan, 2011.