

Статус ультравысокого риска и манифестация психоза при синдроме делеции 22Q11.2

Maude Schneider^{1,2}, Marco Armando^{1,3}, Maria Pontillo³, Stefano Vicari³,
Martin Debbané^{1,4,5}, Frauke Schultze-Lutter⁶, Stephan Eliez^{1,7}

¹Developmental Imaging and Psychopathology Lab, Geneva, Switzerland

²Center for Contextual Psychiatry, Department of Neuroscience, KU Leuven, Leuven, Belgium

³Child and Adolescence Neuropsychiatry Unit, Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children Hospital, Rome, Italy

⁴Developmental Clinical Psychology Unit, Faculty of Psychology, University of Geneva, Geneva, Switzerland

⁵Research Department of Clinical, Educational and Health Psychology, University College London, London, UK

⁶University Hospital of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University of Bern, Bern, Switzerland

⁷Department of Genetic Medicine and Development, School of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Перевод: Дорофейкова М.В.

Редактура: к.м.н. Захарова Н.В.

Абстракт

Делеция участка 22 хромосомы - 22q11.2 (22q11DS) как синдром характеризуется высокой частотой психотических симптомов и шизофренией, что делает это состояние перспективной человеческой моделью для изучения факторов риска развития психоза. Мы исследовали прогностическую ценность критериев ультравысокого риска (УВР) в выборке пациентов с 22q11DS. Также мы рассмотрели дополнительный вклад социально-демографических, клинических и когнитивных показателей, чтобы предсказать манифестацию психоза в течение 32,5±17,6 месяца после первоначальной оценки. Восемьдесят девять участников с 22q11DS (в возрасте от 8 до 30 лет; средний возраст 16,1±4,7 года) были обследованы с помощью структурированного интервью для синдромов риска психоза (Structured Interview for Psychosis Risk Syndromes). Также были собраны данные о диагнозах Иоси, интернальных и экстернальных симптомах, уровни функционирования и IQ. На момент начала исследования 22 (24,7%) участника соответствовали критериям УВР. По сравнению с теми, у кого не был выявлен УВР, они имели значительно более низкий уровень функционирования, им были в большей степени характерны тревожные расстройства и более тяжелые психические нарушения. Частота манифестации психоза составила 27,3% в группе УВР и 4,5% в группе без УВР. Регрессионный анализ Кокса показал, что состояние УВР существенно влияет на риск перехода к психозу. Единственным иным значимым предиктором оказался базовый уровень функционирования. Данное исследование стало первым, в котором изучено прогностическое значение критериев УВР при 22q11DS. Это означает, что путь, ведущий к манифестации психоза, в целом сопоставим с тем, что наблюдается в других группах высокого риска. Тем не менее, сравнительно высокая частота манифестации психоза у пациентов, не соответствующих критериям УВР, свидетельствует о том, что другие факторы риска также подлежат изучению в этой группе населения. Также более подробно следует изучить роль снижения функционирования как предиктора перехода к психозу.

Ключевые слова: синдром делеции 22q11.2, шизофрения, состояния высокого риска, критерии ультравысокого риска, манифестация психоза, уровень функционирования.

(World Psychiatry 2016; 15: 259-265)

На протяжении последних 20 лет наблюдается повышение интереса к изучению состояний высокого клинического риска развития психоза, или, другими словами – к исследованию симптомов продромального периода психозов. Предложена систематизация симптомов для диагностики указанных состояний: критерии ультра-высокого риска (УВР) и основные симптомы [1, 2]. Мета-анализ публикаций на эту тему свидетельствует о развитии психоза в двухлетний период у 20% пациентов с симптомами УВР [3]. Однако несмотря на относительно высокий риск, манифестация психотического состояния наблюдается далеко не у всех пациентов, следовательно, специфичность оценки продромального периода остается низкой [4].

Большую значимость приобретают исследования генетических предикторов повышения риска развития шизофренией, среди которых можно особо выделить синдром делеции 22q11.2 (22q11DS), который характеризуется в большинстве случаев врожденная потеря 3 миллионов пар нуклеотидов длинного плеча 22 хромосомы (22q11.2) и встречается с частотой 1 на 2000-4000 живорожденных [6]. С клинической точки зрения, 22q11DS ассоциирован с высоким риском развития психических расстройств, особенно шизофренией [7]: от 23% до 45% подростков, страдающих 22q11DS, переносят транзиторные психотические расстройства [8, 9, 10, 11], а 40% взрослых обнаруживают признаки психотического нарушения мышления [7]. Кроме того, при-

знаки 22q11DS встречаются у 0,3-2,0% пациентов с установленным диагнозом шизофренией [12, 13, 14], а при дебюте заболевания в детском возрасте – в 5,7% наблюдений [15]. Вышесказанное свидетельствует о важности диагностики 22q11DS как генетического фактора риска развития шизофренией, а синдром можно рассматривать в качестве модели для изучения влияния внешних факторов на манифестацию заболевания [5].

Согласно результатам нескольких исследований [8, 10, 11, 16, 17, 18], симптомы УВР в продромальной стадии выявляются у 45-56% пациентов с 22q11DS, а критерии продромального периода в 10-21% наблюдений (в том числе усиление/ослабление симптоматики). По данным сравнительного анализа симптоматики на продромальной стадии, проведенного Armando et al. [8], в двух группах пациентов – с синдромом 22q11DS (N=30) и без него (N=81), не было обнаружено существенных различий по показателям позитивной симптоматики, в то время как негативные симптомы более выражены у пациентов с синдромом 22q11DS.

Перспективные исследования факторов риска развития психоза при обнаружении 22q11DS немногочисленны. Относительно надежными принято считать [19; 20] такие маркеры увеличения риска развития психоза как тревожные расстройства, снижение когнитивных функций, в том числе и IQ (прежде всего, вербального), а нарушение адаптивных функций в детском и под-

ростковом возрасте [21] свидетельствует о ультравысоком риске развития психоза. Однако ни в одном из приведенных выше лонгитюдных исследований не читывались данные относительно 22q11DS.

Мы провели проспективное (в среднем 2 года) исследование большой группы пациентов с 22q11DS на предмет значения критериев УВР, а также других значимых переменных в качестве предикторов манифестации психоза на большой группе пациентов со средним периодом наблюдения более 32 месяцев.

Мы предположили, что прогностическая ценность критериев УВР может быть сравнима с другими критериями риска пациентов, хотя и ожидали более высокую частоту манифестации психоза, учитывая большую распространенность психотических расстройств у пациентов с 22q11DS. Во-вторых, мы ожидали, что низкий уровень вербального IQ на начальном этапе обследования, наличие тревожного расстройства, а также низкий уровень функционирования позволят повысить точность прогнозирования как дополнительный критерий УВР.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал

Материалом исследования стали 89 пациентов (из них 56 обследованы в Женеве и 33 – в Риме) с генетически подтвержденным диагнозом 22q11DS. Возраст пациентов на момент включения в исследование составлял от 8 до 30 лет (в среднем $16,1 \pm 4,7$). Не включались больные с психотическими расстройствами. Нижняя возрастная граница 8 лет обусловлена указаниями на частые психотические симптомы у детей более раннего возраста [9]. Длительность наблюдения составила от 12 до 85 месяцев (в среднем $32,5 \pm 17,6$).

Набор выборки в Женеве осуществлялся через оповещения в ассоциациях пациентов; в Риме, помимо аналогичной практики, пациенты направлялись для участия в исследовании из клинко-генетического отделения Больницы Младенца Иисуса. Обязательным условием участия стало письменное информированное согласие пациентов или их законных представителей в соответствии с протоколами исследований, утвержденными местными этическими комитетами.

Пациенты, обследованные в Риме были несколько моложе пациентов из Женевы (средний возраст – $14,3 \pm 5,1$ года по сравнению с $17,1 \pm 4,2$ года, $t=2,89$, $p=0,005$), результаты теста на IQ были выше ($84,5 \pm 10,9$ против $72,2 \pm 10,0$ балла, $t=-5,44$, $p<0,001$), при отсутствии отличий в гендерном распределении (женщины: 51,5% против 55,4%, $\chi^2 = 0,12$, $p = 0,725$).

Методы обследования

Исследование включало несколько психометрических шкал: структурированное интервью для оценки синдромов риска психоза [22] оценивающее степень позитивных, негативных, общепсихопатологических симптомов, степени дезорганизации, а также выявления симптомов УВР (любой из пунктов подшкал P1-P5 ≥ 3 баллов) и критериев УВР (т.е. аттенуированных психотических симптомов (Attenuated Psychotic Symptoms APS), транзиторных интермиттирующих симптомов (Brief Limited in Termittent Symptoms, BLIPS), критериев генетического риска и функционального снижения (Genetic Risk and Functional Decline, GRFD). Мы также исследовали частоту встречаемости участников, отвечающих критериям для субъективно-воспринимаемого APS (P4) и не воспринимаемого (P1, P2, P3 или P5) APS или BLIPS.

Для оценки функционирования была использована Шкала глобальной оценки для детей (Childhood Global Assessment Scale, CGAS [24]) или Шкала глобального

функционирования (Global Assessment of Functioning, GAF).

Наличие какого-либо психического расстройства оси I по DSM-IV оценивали с помощью структурированного клинического интервью. В обеих группах было использовано структурированное клиническое интервью для оси I по DSM-IV (SCID-I) [25] у взрослых участников и их родителей. В Женеве родители участников младше 18 лет были опрошены с помощью обновленного варианта Диагностического интервью для детей и подростков (DICA-IV) [26] с целью объективного подтверждения диагноза. В обоих городах применялись методики оценки аффективных расстройств и шизофрении у детей школьного возраста (на момент осмотра и в анамнезе) – шкала K-SADS-PL) [27].

Интеллектуальные способности проверялись экспертами психологами с помощью третьего издания шкалы Векслера для детей (WISC-III [28]) или взрослых (WAIS-III [29]). Учитывались показатели вербального, невербального и общего интеллекта как показатели интеллектуального функционирования.

Родители всех участников заполнили Опросник поведения ребенка (Child Behavior Checklist, CBCL [30]) или взрослого (Adult Behavior Checklist, ABCL [31]). Уровень интернализации, экстернализации и общий балл проблемности Т-баллах были использованы в качестве глобальных мер тяжести психопатологии.

Статистический анализ

Весь статистический анализ проводился с использованием пакета SPSS-21.

Перекрестное сравнение групп между участниками с критериями УВР и без них в начале исследования было выполнено с помощью теста Стьюдента для независимых групп, критериев Манна-Уитни или χ^2 . Из-за переменного интервала между первым и последующим визитом мы провели регрессионный анализ Кокса, чтобы выявить значимость критериев УВР в первой точке как предиктора развития психоза в дальнейшем. Кроме того, мы использовали регрессионный анализ Кокса, чтобы проверить, насколько важными факторами являются субъективно воспринимаемые и невоспринимаемые APS или BLIPS. В случае двух значимых моделей, оба предиктора были включены в пошаговый регрессионный анализ Кокса.

Затем мы исследовали вклад дополнительных переменных, полученных в начале исследования, для улучшения модели прогнозирования, основанной на критериях УВР. Потенциальные предикторы включали в себя демографические характеристики (возраст, пол), клинические параметры (наличие тревоги, аффективных или поведенческих расстройств, соотношение баллов CGAS/GAF, уровень интернализации, экстернализации и общий балл по CBCL/ABCL, а выраженность позитивных, негативных, общепсихопатологических симптомов и дезорганизации) и показатели когнитивного функционирования (вербального, невербального интеллекта, общий балл IQ).

В целях формирования лаконичной модели был избран многоступенчатый анализ. Сначала каждый фактор был введен по отдельности в серию регрессионных анализов отобран для дальнейшего анализа, если значение критерия Вальда было в достаточной степени значимым ($p<0,05$). Далее каждый выбранный фактор был введен в множественный регрессионный анализ Кокса, в то время как статус УВР всегда включался в качестве предиктора. Переменные были выбраны для дальнейшей работы, если критерий Вальда был статистически значимым ($p<0,05$) для обеих переменных (статуса УВР и дополнительного предиктора), что говорило о том, что дополнительный предиктор способствует улучшению прогноза без снижения прогностического значения состояния УВР. Если более чем один предиктор соответствовал вышеупомянутым кри-

териям, все они были проанализированы с помощью пошагового включения и исключения. Максимальное количество предикторов, включенных в конечную модель, было ограничено в соотношении 1:5 (количество предикторов к событию). Пропорциональность рисков была протестирована перед каждым этапом регрессионного анализа с помощью метода, описанного Kleinbaum и Klein [32].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики

Двадцать два (24,7%) участника исследования исходно соответствовали критериям УВР (УВР+), а 67 пациентов (75,3%) – нет (УВР-). По сравнению с УВР-, УВР+ чаще принимали антипсихотическую терапию, имели диагноз тревожного расстройства, более выраженные позитивные симптомы (по всем подшкалам, кроме бредовых идей величия) интернальные и экстернальные симптомы, и имели более низкие оценки функционирования, хотя функциональный дефицит не встречался с большей (CGAS/GAF<70) (таблица 1). Наиболее распространенным критерием УВР явился APS (N=15; 68,2%), далее следовали критерии генетического риска и функционального снижения GRFD (N=6; 27,3%) и BLIPS (N=2; 9,1%); только один участник исследования (4,2%) соответствовал критериям как САПС, так и GRFD. Среди 17 пациентов с САПС или BLIPS четверо (23,5%) имели субъективно отмечаемые, шесть (35,3%) не воспринимаемые и семь (41,2%) – оба варианта симптомов САПС или BLIPS.

Кроме того, 10 участников исследования (11,2%) имели отдельные симптомы УВР: шесть по пункту P4 (патология восприятия/галлюцинации), двое – P2 (подозрительность/идеи преследования) и двое по нескольким пунктам, но не достигли значимой частоты (N=6) или не соответствовали критериям одновременно частоты и возникновения/обострения данных симптомов (N=4). В целом, распространенность симптомов УВР (независимо от частоты и появления/усугубление симптомов) составила 36,0%.

Конечные результаты

В общей сложности, психоз манифестировал у девяти (10,1%) участников исследования, из них четверо были несовершеннолетними (младше 18 лет) и пятеро – взрослыми на момент включения в исследование (таблица 2). Из шести УВР+ с манифестировавшим психозом трое имели APS (из 15 – 20,0%), двое – BLIPS (100%) и один – GRFD (единственный из шести, 16,7%). Из трех ложно-отрицательных случаев (т.е., УВР – в начале исследования, перенесшие психоз), один имел симптомы УВР в начале исследования, которые не отвечали критериям частоты и ухудшения появления. Пять участников исследования (все УВР+) получали антипсихотические лекарства с начала периода наблюдения; у троих из них манифестировал психоз в процессе наблюдения.

Ни один из десяти участников исследования, которые перешли от УВР+ состояния к УВР- в процессе наблюдения, не принимали антипсихотическую терапию ни в момент старта, ни завершения исследования. Также четыре человека из 89 (4,5%) участников достигли критериев УВР за время проведения исследования.

Таблица 1. Исходная характеристика выборок УВР+ и УВР-

	УВР- (N=67)	УВР+ (N=22)	Статистика
Возраст (г.), среднее±с.о. (диапазон)	15.9±4.9 (8÷30)	16.6±4.0 (9-24)	t=-0.616, p=0.539
Пол, N участников женского пола (%)	38 (56.7%)	10 (45.4%)	χ ² =0.845, p=0.358
Антипсихотики, N (%)	0 (0%)	5 (22.7%)	χ²=16.134, p<0.001
SIPS P1, среднее (диапазон)	1.00 (0÷3)	3.00 (0÷4)	U=1217.00, p<0.001
SIPS P2, среднее (диапазон)	1.00 (0÷3)	2.50 (1÷5)	U=1174.00, p<0.001
SIPS P3, среднее (диапазон)	0.00 (0÷2)	0.00 (0÷3)	U=857.50, p=0.145
SIPS P4, среднее (диапазон)	0.00 (0÷4)	3.00 (0÷6)	U=1298.00, p<0.001
SIPS P5, среднее (диапазон)	0.00 (0÷3)	2.00 (0÷5)	U=1027.00, p=0.002
Диагноз I оси, N (%)	41 (61.2%)	16 (72.7%)	χ ² =0.957, p=0.328
Тревожное расстройство, N (%)	20 (29.9%)	13 (59.1)	χ²=6.069, p=0.014
Расстройство настроения, N (%)	15 (22.4%)	5 (22.7%)	χ ² =0.001, p=0.974
Расстройство поведения, N (%)	17 (25.4%)	6 (27.3%)	χ ² =0.031, p=0.860
Употребление психоактивных веществ, N (%)	1 (1.5%)	0 (0%)	χ ² =0.332, p=0.564
CGAS/GAF, среднее±с.о.	63.0±11.3	56.6±8.8	U=484.50, p=0.016
CGAS/GAF<70, N (%)	45 (67.2%)	19 (86.4%)	χ ² =3.022, p=0.082
Вербальный IQ, среднее±с.о.	81.1±13.2	77.3±10.8	t=1.227, p=0.223
Невербальный IQ, среднее±с.о.	77.1±11.9	73.9±14.1	t=1.070, p=0.288
Общий балл IQ, среднее±с.о.	77.6±11.9	74.1±11.9	t=1.208, p=0.230
CBCL/ABCL T-балл интернализации, среднее±с.о.	62.7±11.0	70.3±9.4	U=1036.50, p=0.004
CBCL/ABCL T-балл экстернализации, среднее±с.о.	53.8±9.8	60.9±10.8	U=968.50, p=0.009
CBCL/ABCL Общий T-балл, среднее±с.о.	62.1±10.7	69.5±11.5	U=998.00, p=0.013

Значимые различия выделены жирным шрифтом

Таблица 2. Показатели УВР+ и УВР- участников исследования в конечной точке исследования

УВР- (N=67)	
УВР- в конечной точке, N (%)	60 (89.6%)
УВР+ в конечной точке, N (%)	4 (6.0%)
Психотическое расстройство в период наблюдения, N (%)	3 (4.5%)
УВР+ (N=22)	
УВР- в конечной точке, N (%)	10 (45.5%)
УВР+ в конечной точке, N (%)	6 (27.3%)
Психотическое расстройство в период наблюдения, N (%)	6 (27.3%)

Таблица 3. Финальная модель регрессии Кокса						
Предикторы	β	SE	Критерий Вальда (df)	p	Exp (β)	95% CI
Любой критерий УВР на момент начала исследования	1,544	0,748	4,266 (1)	0,039	4,685	1,082÷20,286
CGAS/GAF на момент начала исследования	0,086	0,030	8,209 (1)	0,004	0,903	0,865÷0,973

Предикторы перехода к психозу

Состояние УВР в начальной точке было значимым предиктором перехода к психозу ($\beta=1,823$, $SE=0,733$, $Wald (df=1)=6,181$, $p=0,013$; $Exp(\beta)=6,188$, $95\% CI: 1,471-26,033$). Кроме того, наличие как воспринимаемых симптомов САПС/BLIPS ($\beta=1,644$, $SE=0,737$, $Wald (df=1)=4,975$, $p=0,026$; $Exp(\beta)=5,178$, $95\% CI: 1,221-21,961$), так и не воспринимаемых ($\beta=3,397$, $SE=0,876$, $Wald (df=1)=15,021$, $p<0,001$; $Exp(\beta)=29,868$, $95\% CI: 5,360-166,432$) статистически значимо предсказывало наступление психоза. Когда обе переменные были введены в регрессионный анализ, в конечном итоге были учтены только субъективно не воспринимаемые симптомы APS/BLIPS.

Что касается дополнительных предикторов, исходный уровень соотношения CGAS/GAF остался единственным значимым предиктором после двух этапов отбора. Окончательная модель (таблица 3), включающая в себя состояние УВР и соотношение CGAS/GAF в качестве предикторов, обладает высокой статистической значимостью ($-2LL=48,768$, $\chi^2 (df=2)=15,329$, $p<0,001$). Совокупный коэффициент риска модели составил 0,015 за два года, 0,024 за три года и 0,113 за четыре года.

ОБСУЖДЕНИЕ

Симптомы и критерии УВР

В общей сложности, 32 участника исследования (36,0%) имели, по крайней мере, один симптом УВР (APS или BLIPS), вне зависимости от критериев их частоты и появления/усугубления симптоматики. Двадцать два из них (24,7%) полностью соответствовали критериям УВР (т.е., в том числе и требованиям частоты и появления/усугубления). Оба данных значения соответствуют результатам предыдущих исследований, посвященных 22q11DS: в них частота встречаемости симптомов УВР составляла 45-56%, а соответствие критериям УВР – 10-21% (10, 11, 16, 17, 18, 33). Таким образом, наши данные подтверждают, что пациенты с 22q11DS подвержены повышенному риску возникновения аттенуированных психотических симптомов независимо от манифестации психоза (23, 34). Действительно, согласно последним оценкам, распространенность симптомов УВР в течение жизни в общей популяции составляет от 7,3% до 9,9%, а критериев УВР – от 0,4% до 1,3%.

В изученной выборке APS был наиболее распространенным состоянием УВР (68,2%), далее следовали критерии генетического риска и функционального снижения (27,3%) и BLIPS (9,1%). В то время как распространенность APS и BLIPS согласуется с данными из других выборок с клинически высоким риском [3, 35, 36, 37], критерии генетического риска и функционального снижения GRFD встречались значимо чаще, чем в большинстве выборок клинических исследований УВР [3].

В соответствии с ранее полученными данными [9], у пациентов, отвечающих критериям УВР, выявлен низкий уровень функционирования, высокая частота интернальных и экстернальных симптомов и тревожного расстройства. Эти данные подчеркивают, что наличие статуса УВР у пациентов с 22q11DS, как и в других выборках [3], само по себе является фактором, усугубляющим клиническую картину и, следовательно, требует клинического внимания, независимо от вероятности манифестации психоза.

Хотя Европейское руководство по раннему вмешательству при состояниях УВР не рекомендует ис-

пользование антипсихотических препаратов в качестве терапии первой линии [38], почти четверть УВР+ пациентов получали антипсихотические препараты в начале исследования, в то время как ни один из УВР- участников исследования их не принимал. Эта практика может быть связана с осведомленностью лечащих врачей о симптомах УВР и повышенном риске психоза в этой группе населения и может быть интерпретирована как подход к предотвращению психоза. Однако, антипсихотики могли быть также назначены с целью коррекции нарушений поведения или других симптомов: выраженной тревоги, расстройств экстернализации.

Последствия

По нашим данным, частота перехода к психозу составила 27,3% среди УВР+ участников, что сопоставимо с данными предыдущих исследований [3, 39]. Кроме того, учитывая, что лишь у 4,5% УВР- развился психоз, мы обнаружили, что состояние УВР является существенным предиктором манифестации психоза в изученной выборке пациентов. Однако, в свете данных о повышенном риске психоза у этой субпопуляции, несколько удивляет факт, что частота перехода оказалась лишь соответствующей показателям других групп пациентов и не значительно более высокой [40].

Это положение могут объяснить несколько причин. Во-первых, средний возраст УВР+ участников в нашем исследовании составил 16 лет, причем 23,6% пациентов были младше 12 лет, а 53,9% – младше 15 лет. У детей и младших подростков клиническая значимость критериев УВР, особенно APS, а также прогностическая ценность в отношении развития психоза, по данным литературы, значительно ниже, чем у лиц в возрасте 16 лет и старше [3, 4, 5, 41]. Таким образом, возможно, довольно высокий процент участников, не достигших 16 лет, привел к снижению общей частоты показателя манифестации психоза. Во-вторых, частота ремиссии УВР (или отсутствие психоза) (62,5%) оказалась сопоставима с верхним диапазоном обычно встречаемых данных [42], что позволяет предполагать широкую распространенность симптомов УВР у указанной популяции [19]. Некоторые характеристики 22q11DS, такие как сниженные интеллектуальные способности, повышенный уровень тревожности и их влияние на адаптацию, могут указывать на то, что стрессоустойчивость существенно влияет на вариабельность выраженности симптомов [43, 44]. Следовало бы посвятить взаимодействию этих факторов в повседневной жизни будущие исследования, так как они несут в себе потенциально важное клиническое значение.

Хотя число участников исследования, отвечающих критериям для каждого конкретного состояния УВР (APS, BLIPS, GRFD), было ограниченным, мы выявили, что психоз чаще манифестирует у участников с BLIPS (100%), реже – с APS (20,0%) и GRFD (16,7%). Эта модель согласуется с результатами мета-анализа, в котором было показано, что наибольший риск перехода к психозу наблюдается у лиц с BLIPS, а самый низкий – с GRFD [3]. Впрочем, хотя наши цифры соответствуют суммарным оценкам частоты манифестации психоза при APS из мета-анализа (17,4% в течение 2 лет, 29,1% за три года), описанные показатели у лиц с BLIPS (46,6% за два и 51,8% за три года) и GRFD (1,9% и 1,4%, соответственно) в мета-анализе были более низкими по сравнению с данными нашей выборки [3].

Мы обнаружили, что субъективно не воспринимаемые симптомы APS и BLIPS – более значимые предикторы перехода к психозу, чем воспринимаемые. Эти данные согласуются с результатами предыдущих работ о низкой клинической значимости последних у детей и подростков из населения в целом [23, 45, 46]. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований, посвященных изучению критериев УВР и симптомов в зависимости от возраста у пациентов с 22q11DS.

Частота ложно-негативных случаев (например, УВР-участники, у которых манифестировал психоз) была выше (4,5%), чем в недавнем мета-анализе (0,9-1,6%), материалом которого послужили пациенты, обращающиеся за помощью в специализированные службы раннего выявления психоза (3, 4). Это подтверждает тот факт, что 22q11DS представляет собой состояние повышенного риска психоза само по себе и связано с более высокой изначальной вероятностью развития психоза. Это также подчеркивает необходимость изучения других потенциальных факторов риска (например, клинических или когнитивных показателей) с целью выявления эффективных выявления пациентов, которые будут подвержены психотическим расстройствам.

Дополнительные предикторы манифестации психоза

В дополнение к критериям УВР, только более низкий изначальный уровень функционирования, но не наличие функционального дефицита (соотношение CGAS/GAF<70), существенно повысил прогностическую ценность модели в данной группе пациентов. Этот вывод находится в соответствии с результатами ряда исследований, которые выявили аналогичную связь у лиц с УВР [41, 47, 48, 49], а также с 22q11DS [21, 50]. Однако, в отличие от других данных, полученных при изучении 22q11DS [19, 20], в данном исследовании изначальный уровень вербального IQ и наличие тревожного расстройства не увеличивало прогностическую ценность модели. Впрочем, следует отметить, что эти исследования никогда не включали состояние УВР в качестве базового предиктора. Следовательно, возможно, что включение статуса УВР в качестве предиктора снижает варибельность, объясняемую другими факторами. Еще одним из возможных объяснений этого вывода является то, что тревога и снижение вербального IQ предшествуют или появляются одновременно с симптомами УВР, но не прогнозируют переход к психозу. Будущие исследования по изучению временной динамики этих факторов риска поспособствовали бы проверке этих гипотез.

Сильные стороны и ограничения

Это первое исследование, посвященное изучению прогностической ценности критериев УВР у пациентов с 22q11DS, которое представляет собой важный первый шаг на пути к предотвращению психоза в этой группе населения. Тем не менее, относительно небольшой размер выборки не позволил провести более детальный анализ вариантов клинического исхода или взаимодействий между переменными. Это ограничение следует рассматривать в свете низкой распространенности синдрома; оно, как правило, лимитирует все лонгитюдные исследования лиц с 22q11DS [19].

Вторым ограничением является переменный интервал между двумя точками оценки, который был учтен при использовании регрессионного анализа. Это также связано с тем, что в истинное время выживаемости неизвестно в таких исследованиях (например, некоторые участники по-прежнему с большей вероятностью перенесут психоз после второго срезового обследования оценки) [32].

Третьим ограничением является разница в возрасте участников. Это, возможно, повлияло на некоторые результаты, хотя известно, что средний возраст начала

психоза при 22q11DS ниже, чем в общей популяции [7, 19]. Кроме того, ни наше обследование, ни размер выборки не позволили провести детальный анализ эффектов терапии. Однако, последнее является скорее правилом, чем исключением в натуралистических исследованиях состояний УВР.

ВЫВОДЫ

Наши данные свидетельствуют о том, что психопатологический путь, ведущий к манифестации психоза при 22q11DS в целом сопоставим с наблюдаемым у лиц из других групп с состояниями клинически высокого риска, и подтверждают, что 22q11DS может служить хорошей человеческой моделью для изучения факторов риска развития психоза.

Относительно высокий процент ложно-негативных результатов (т.е. УВР-участники, у которых манифестировал психоз) подчеркивает, что наши усилия должны теперь сосредоточиться на изучении других, более тонких потенциальных факторов риска – когнитивные нарушения и основные симптомы – для повышения чувствительности нашей прогностической модели [2]. Роль низкого уровня функционирования в качестве предиктора перехода к психозу также следует более подробно изучить, выделяя различные области функционирования.

Благодарность

Эта работа была поддержана исследовательскими грантами Швейцарского Национального научного фонда (гранты №№ 324730_121996 и 324730_144260) и Национальным центром компетенции в области исследований "Synapsy – синаптические основы психических заболеваний". Научный фонд Мозг и поведение (ранее NARSAD) (грант № 21278), Швейцарский национальный научный фонд (грант № 162006) и Международный консорциум, посвященный мозгу и поведению при синдроме делеции 22q11.2 Национального института охраны психического здоровья (грант № 5U01MH101722-02) также поддержали данную работу. Авторы хотели бы поблагодарить все семьи, которые внесли свой вклад в исследование, а также семейные ассоциации (Aidel 22, GOnOration 22, Connect 22, Relais 22 и Creaf 22) за их постоянную поддержку. Особая благодарность S. Menghetti из лаборатории визуализации и психопатологии развития за координацию проекта в Женеве и С. DiGilio за управление отделом генетики в Риме. М. Schneider и М. Armando внесли одинаковый вклад в эту работу; также авторами являются: F. Schultze-Lutter и S. Eliez.

Библиография

1. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013;70:107-20.
2. Schultze-Lutter F, Debban O M, Theodoridou A et al. Revisiting the basic symptom concept: toward translating risk symptoms for psychosis into neurobiological targets. *Front Psychiatry* 2016;7:9.
3. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:405-16.
4. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. At risk or not at risk? A meta-analysis of the prognostic accuracy of psychometric interviews for psychosis prediction. *World Psychiatry* 2015;14:322-32.
5. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature* 2010;468:187-93.
6. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2011;159:332-9.
7. Schneider M, Debban O M, Bassett AS et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome:

- results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry* 2014;171:627-39.
8. Armando M, Girardi P, Vicari S et al. Adolescents at ultra-high risk for psychosis with and without 22q11 deletion syndrome: a comparison of prodromal psychotic symptoms and general functioning. *Schizophr Res* 2012;139:151-6.
 9. Debban O M, Glaser B, David MK et al. Psychotic symptoms in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: neuro-psychological and behavioral implications. *Schizophr Res* 2006;84:187-93.
 10. Schneider M, Van der Linden M, Glaser B et al. Preliminary structure and predictive value of attenuated negative symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. *Psychiatry Res* 2012;196:277-84.
 11. Stoddard J, Niendam T, Hendren R et al. Attenuated positive symptoms of psychosis in adolescents with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Res* 2010;118:118-21.
 12. Arinami T. Analyses of the associations between the genes of 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *J Hum Genet* 2006;51:1037-45.
 13. Shprintzen RJ, Karayiorgou M, Morris MA et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7612-6.
 14. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008;455:232-6.
 15. Sporn A, Addington A, Reiss AL et al. 22q11 deletion syndrome in childhood onset schizophrenia: an update. *Mol Psychiatry* 2004;9:225-6.
 16. Rockers K, Ousley O, Sutton T et al. Performance on the Modified Card Sorting Test and its relation to psychopathology in adolescents and young adults with 22q11.2 deletion syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2009;53:665-76.
 17. Shapiro DI, Cubells JF, Ousley OY et al. Prodromal symptoms in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome and schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 2011;129:20-8.
 18. Tang SX, Yi JJ, Calkins ME et al. Psychiatric disorders in 22q11.2 deletion syndrome are prevalent but undertreated. *Psychol Med* 2013;44:1-11.
 19. Gothelf D, Schneider M, Green T et al. Risk factors and the evolution of psychosis in 22q11.2 deletion syndrome: a longitudinal 2-site study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:1192-203.
 20. Vorstman JAS, Breetvelt EJ, Duijff SN et al. Cognitive decline preceding the onset of psychosis in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *JAMA Psychiatry* 2015;72:377-85.
 21. Radoeva PD, Fremont W, Antshel KM et al. Longitudinal study of premorbid adjustment in 22q11.2 deletion (velocardiofacial) syndrome and association with psychosis. *Dev Psychopathol* (in press).
 22. McGlashan T, Walsh BC, Woods SW. The psychosis-risk syndrome: handbook for diagnosis and follow-up. New York: Oxford University Press, 2010.
 23. Schimmelmann BG, Michel C, Martz-Irgartinger A et al. Age matters in the prevalence and clinical significance of ultra-high-risk for psychosis symptoms and criteria in the general population: findings from the BEAR and BEARS-kid studies. *World Psychiatry* 2015;14:189-97.
 24. Shaffer D, Gould MS, Brasic J et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1228-31.
 25. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M et al. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: history, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:624-9.
 26. Reich W. Diagnostic interview for children and adolescents (DICA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:59-66.
 27. Kaufman J, Birmaher B, Brent D et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-8.
 28. Wechsler D. The Wechsler Intelligence Scale for Children – third edition: administration and scoring manual. San Antonio: Psychological Corporation, 1991.
 29. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale – III: administration and scoring manual. San Antonio: Psychological Corporation, 1997.
 30. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA school-age forms and profiles. Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, and Families, 2001.
 31. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA adult forms and profiles. Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth and Families, 2003.
 32. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis: a self-learning text. New York: Springer, 2005.
 33. Schneider M, Schaer M, Mutlu AK et al. Clinical and cognitive risk factors for psychotic symptoms in 22q11.2 deletion syndrome: a transversal and longitudinal approach. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013;23:425-36.
 34. Schultze-Lutter F, Michel C, Ruhrmann S et al. Prevalence and clinical significance of DSM-5-attenuated psychosis syndrome in adolescents and young adults in the general population: the Bern Epidemiological At-Risk (BEAR) study. *Schizophr Bull* 2014;40:1499-508.
 35. Hartmann JA, Yuen HP, McGorry PD et al. Declining transition rates to psychotic disorder in “ultra-high risk” clients: investigation of a dilution effect. *Schizophr Res* 2016;170:130-6.
 36. Nelson B, Yuen HP, Wood SJ et al. Long-term follow-up of a group at ultra-high risk (“prodromal”) for psychosis: the PACE 400 study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:793-802.
 37. Nelson B, Yuen K, Yung AR. Ultra high risk (UHR) for psychosis criteria: are there different levels of risk for transition to psychosis? *Schizophr Res* 2011;125:62-8.
 38. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:388-404.
 39. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:220-9.
 40. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F. Predicting the onset of psychosis in patients at clinical high risk: practical guide to probabilistic prognostic reasoning. *Evid Based Ment Health* 2016;19:10-5.
 41. Cornblatt BA, Carriñ RE, Auther A et al. Psychosis prevention: a modified clinical high risk perspective from the Recognition and Prevention (RAP) program. *Am J Psychiatry* 2015;172:986-94.
 42. Simon AE, Velthorst E, Nieman DH et al. Ultra high-risk state for psychosis and non-transition: a systematic review. *Schizophr Res* 2011;132:8-17.
 43. Angkustsiri K, Leckliter I, Tartaglia N et al. An examination of the relationship of anxiety and intelligence to adaptive functioning in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2012;33:713-20.
 44. Beaton EA, Simon TJ. How might stress contribute to increased risk for schizophrenia in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome? *J Neurodev Disord* 2011;3:68-75.
 45. Bartels-Velthuis AA, Jenner JA, van de Willige G et al. Prevalence and correlates of auditory vocal hallucinations in middle childhood. *Br J Psychiatry* 2010;196:41-6.
 46. Bartels-Velthuis AA, van de Willige G, Jenner JA et al. Course of auditory vocal hallucinations in childhood: 5-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 2011;199:296-302.
 47. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:28-37.
 48. Seidman LJ, Giuliano AJ, Meyer EC et al. Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:578-88.
 49. Thompson A, Nelson B, Yung A. Predictive validity of clinical variables in the “at risk” for psychosis population: international comparison with results from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Res* 2011;126:51-7.
 50. Yuen T, Chow EWC, Silversides CK et al. Premorbid adjustment and schizophrenia in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Res* 2013;151:221-5.