

Психические расстройства у семилетних детей с высоким семейным риском развития психозов шизофренического спектра или биполярного расстройства – «Датское исследование высокого риска и устойчивости у 7-летних», популяционное когортное исследование

Ditte Ellersgaard¹⁻³, Kerstin Jessica Plessen²⁻⁴, Jens Richardt Jepsen^{2,4,5}, Katrine Soeborg Spang²⁻⁴, Nicoline Hemager¹⁻⁴, Birgitte Klee Burton²⁻⁴, Camilla Jerlang Christiani¹⁻³, Maja Gregersen^{1,2}, Anne Søndergaard^{1,2}, Md Jamal Uddin^{1,2,6}, Gry Poulsen^{1,2,6}, Aja Greve^{2,7}, Ditte Gantriis^{2,7}, Ole Mors^{2,7}, Merete Nordentoft¹⁻³, Anne Amalie Elgaard Thorup²⁻⁴

¹Mental Health Services – Capital Region of Denmark, Mental Health Centre Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ²The Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research (iPSYCH), Aarhus, Denmark; ³Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁴Mental Health Services – Capital Region of Denmark, Child and Adolescent Mental Health Centre, Copenhagen, Denmark; ⁵Mental Health Services – Capital Region of Denmark, Center for Neuropsychiatric Schizophrenia Research and Center for Clinical Intervention and Neuropsychiatric Schizophrenia Research, Copenhagen, Denmark; ⁶Department of Public Health – Section of Biostatistics, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁷Psychosis Research Unit, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

Перевод: Симонов Р.В. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Чумаков Е.М. (Санкт-Петербург)

Это исследование направлено на сравнение профилей психических расстройств у детей с высоким семейным риском развития психозов шизофренического спектра (FHR-SZ) или биполярного расстройства (FHR-BP) с популяционными показателями. Мы использовали датские национальные реестры для выделения когорты из 522 семилетних детей, родители которых страдали психозами шизофренического спектра (n=202), биполярным расстройством (n=120) или не имели ни одного из этих расстройств (n=200). Психические расстройства оценивались на основании сообщений различных информаторов, среди которых были дети, родители и учителя. «Ослепленными» рейтерами с помощью Диагностической шкалы для аффективных расстройств и шизофрении для детей школьного возраста были верифицированы соответствовавшие критериям диагнозов DSM-IV психические расстройства в течение жизни. Количественную оценку выраженности психических расстройств проводили с помощью Листа оценки детского поведения (Child Behavior Checklist), Форм отчета учителей (Teacher's Report Form), модифицированной версии Шкалы оценки СДВГ (ADHD-Rating Scale), Формы тестового наблюдения (The Test Observation Form – TOF) и Шкалы реактивной и личностной тревожности для детей (State-Trait Anxiety Inventory for Children). Текущий уровень функционирования оценивался с использованием Шкалы общей оценки ребенка (Children's Global Assessment Scale – CGAS). Распространенность психиатрических диагнозов в течение жизни была значительно выше у детей из группы FHR-SZ [38,7%, отношение шансов (ОШ) 3,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,2–5,7; p<0,001] и детей из группы FHR-BP (35,6%; ОШ=3,1; 95% ДИ 1,8–5,3; p<0,001) в сравнении с контрольной группой (15,2%). Дети из группы FHR-SZ характеризовались значительно более выраженными психическими расстройствами по количественной оценке по всем шкалам и субшкалам в сравнении с контрольной группой, за исключением субшкалы тревожности Формы тестового наблюдения. У детей из группы FHR-BP выраженность психических расстройств по количественной оценке была выше по нескольким шкалам и субшкалам в сравнении с контрольной группой, но менее выраженной в сравнении с детьми из группы FHR-SZ. Уровень функционирования был низким как у детей из группы FHR-SZ (средний балл CGAS=68,2; 95% ДИ 66,3–70,2; p<0,0001), так и у детей из группы FHR-BP (73,7; 95% ДИ 71,2–76,3; p<0,05) в сравнении с контрольной группой (77,9; 95% ДИ 75,9–79,9). В заключение, уже в возрасте семи лет дети с высоким семейным риском развития психозов шизофренического спектра и биполярного расстройства имеют более высокую распространенность широкого спектра психических расстройств (как по категориальной оценке, так и по количественной шкальной оценке) в сравнении с контролем. Эти результаты подчеркивают необходимость разработки стратегий раннего вмешательства в отношении этой уязвимой группы детей.

Ключевые слова: психозы шизофренического спектра, биполярное расстройство, дети с высоким семейным риском, психиатрические диагнозы, дименсиональная психопатология, уровень функционирования, стратегии раннего вмешательства.

(World Psychiatry 2018;17(2):210-219)

В течение последних десятилетий все больше внимания уделяется значению раннего выявления и раннего начала оказания помощи на исход шизофрении. Усилия в разработке этого вопроса переключились с изучения лечения первого психотического эпизода на оценку вмешательства еще до его развития¹. Более того, исследования интервенций у людей с сверхвысоким риском дали многообещающие результаты². Данные также подтверждают, что шизофрения – это расстройство развития нервной системы с трудно выявляемыми признаками, которые развиваются

еще задолго до манифестации психоза^{3,4}. Эти данные свидетельствуют о том, что интервенции должны начаться еще на преморбидном этапе.

Определение предвестников развития психических расстройств у детей и подростков необходимо для разработки стратегий раннего вмешательства для таких тяжелых психических заболеваний, как шизофрения и биполярное расстройство. Кроме того, разграничение общих и специфических предвестников и факторов риска для этих двух расстройств – необходимое условие для определения того,

должны ли профилактические вмешательства быть нозологически обусловленными или нет⁵.

Поскольку шизофрения и биполярное расстройство являются довольно редкими расстройствами в популяции, исследования высокого семейного риска у детей, родившихся у родителей с шизофренией (FHR-SZ) или биполярным расстройством (FHR-BR), полезны для изучения тенденций в развитии этих состояний. Сообщалось, что у детей родителей с тяжелыми психическими расстройствами была повышена распространенность не только расстройства, от которого страдали родители, но и широкого спектра других психических расстройств^{6,7}.

Исследования психических расстройств у потомства родителей с шизофренией и биполярным расстройством в детском возрасте, в отличие от повзрослевших потомков, являются жизненно важными, поскольку они дают знания о раннем развитии психических расстройств задолго до манифестации очерченного и резко выраженного расстройства. Действительно, более ранние исследования выявили высокую распространенность широкого спектра расстройств Оси I и димENSIONАЛЬНОЙ психопатологии у детей FHR SZ⁸⁻¹⁵, а также детей FHR-BP^{12,16-30}. Однако многие предыдущие клинические исследования имеют недостатки, такие как небольшие размеры выборок, использование «удобных» выборок, включение детей из разных возрастных групп или отсутствие надлежащей контрольной группы. Кроме того, исследования детей FHR-SZ с использованием комплексных полуструктурированных диагностических интервью и клинических шкал довольно редки.

Для того чтобы выяснить, подвержены ли дети FHR-SZ и дети FHR-BP риску развития расстройств, специфичных для их профилей риска, или же они просто имеют общую склонность к развитию психических расстройств, необходимо одновременно изучать детей с различными семейными профилями. Это было проведено в крайне малом количестве исследований^{12,31}.

В настоящем исследовании мы стремились охарактеризовать и сравнить психопатологические профили у детей, родившихся у родителей с шизофренией или биполярным расстройством, а также в контрольной популяционной группе.

МЕТОДЫ

Представленные данные являются частью «Датского исследования высокого риска и устойчивости у 7-летних» – популяционного когортного исследования 522 семилетних детей (FHR-SZ, FHR-BP и контрольной группы)³².

Участники

С использованием Датской системы регистрации актов гражданского состояния³³ и Датского психиатрического центрального исследовательского реестра³⁴ была отобрана когорта из 522 семилетних детей (возрастной диапазон 6,9–8,4 года), родившихся и проживающих в Дании с одним или двумя биологическими родителями с диагностированными психозами шизофренического спектра (соответствующие кодам МКБ-10 – F20, F22 и F25 либо кодам МКБ-8 – 295, 297, 298.29, 298.39, 298.89 и 298.99) или биполярным расстройством (соответствующие кодам МКБ-10 – F30 и F31 либо кодам МКБ-8 – 296.19 и 296.39) или с родителями, у которых не были диагностированы эти психические расстройства, с учетом как стационарных, так и амбулаторных случаев.

Семьи, в которых по крайней мере один родитель имел диагноз психоза шизофренического спектра, были сопоставлены с контрольными семьями по полу, возрасту и городу проживания ребенка. Родители из контрольной группы могли иметь любые другие психиатрические диагнозы, за исключением психоза шизофренического спектра или биполярного расстройства.

Семьи, где у родителя было диагностировано биполярное расстройство, были включены в выборку без специальных сопоставлений с контрольной группой, но они были сопоставлены с двумя другими группами по возрасту и полу детей.

Процедуры

Исследование было одобрено Датским агентством по защите данных. Министерство здравоохранения Дании предоставило разрешение на получение данных из датских реестров. Протокол исследования был направлен в Датский комитет по этике исследований в области здравоохранения, который решил, что этическое одобрение не требуется из-за наблюдательного характера исследования. Письменное информированное согласие было получено от всех взрослых участников и от законных опекунов участвующих детей.

Группа психологов, врачей и медсестер провела оценки после обучения использованию всех методов. Исследователи, которые рейтинговали детей, не были осведомлены о болезни родителей. Опекуна, который в настоящий момент знал ребенка лучше всего, просили предоставить информацию о проявлениях психических расстройств ребенка.

Психические расстройства, выявленные у детей, и уровень функционирования

Диагнозы психических расстройств у детей были установлены с помощью Диагностической шкалы для аффективных расстройств и шизофрении для детей школьного возраста – версии для оценки актуальной патологии и патологии в течение жизни (K-SADS-PL)³⁵. Интервью сначала проводилось с опекуном, потом с ребенком. Оценка опыта психических расстройств в течение жизни, соответствовавших критериям диагноза DSM-IV, проводилась на основе результатов K-SADS-PL и всех других доступных данных о ребенке (например, результатов когнитивных тестов и психопатологических шкал). Спорные диагнозы разбирались на общих собраниях с детским и подростковым психиатром. В большей части случаев проведенные интервью K-SADS-PL были записаны на видео, что позволило исследователям повторно их просмотреть, если была неопределенность в отношении произведенной балльной оценки.

При проведении K-SADS-PL вероятные диагнозы ставятся, если соблюдаются критерии для основных симптомов, все кроме одного (или не менее 75%) из оставшихся критериев, и симптомы вызывают нарушение функционирования³⁵. В анализ были включены как определенные, так и вероятные диагнозы. Мы исключили расстройства выделения (такие как энурез, энкопрез) из-за их сомнительной клинической значимости.

Текущий уровень функционирования ребенка оценивался с использованием Шкалы общей оценки ребенка (CGAS)³⁶ в рамках интервью K-SADS-PL.

Количественная оценка выраженности симптомов психических расстройств у детей

Опекуном (лучше всего знавшим ребенка) заполнялся Лист оценки детского поведения (CBCL; версия для детей школьного возраста)³⁷. Шкала включает 118 проблемных элементов поведения, оцененных по шкале Ликерта от нуля (совершенно неверно) до двух (совершенно верно или верно). Мы использовали две субшкалы широкого диапазона (*Интернализация* и *Экстернализация*) и шесть ориентированных на DSM-IV субшкал (*Аффективные проблемы*, *Проблемы с тревогой*, *Соматические проблемы*, *Проблемы с дефицитом внимания / гиперактивностью*, *Проблемы вызывающего оппозиционного поведения* и *Проблемы, связанные с расстройством поведения*).

Форма отчета учителя (TRF) заполнялась учителем ребенка³⁷. В большинстве аспектов этот инструмент соот-

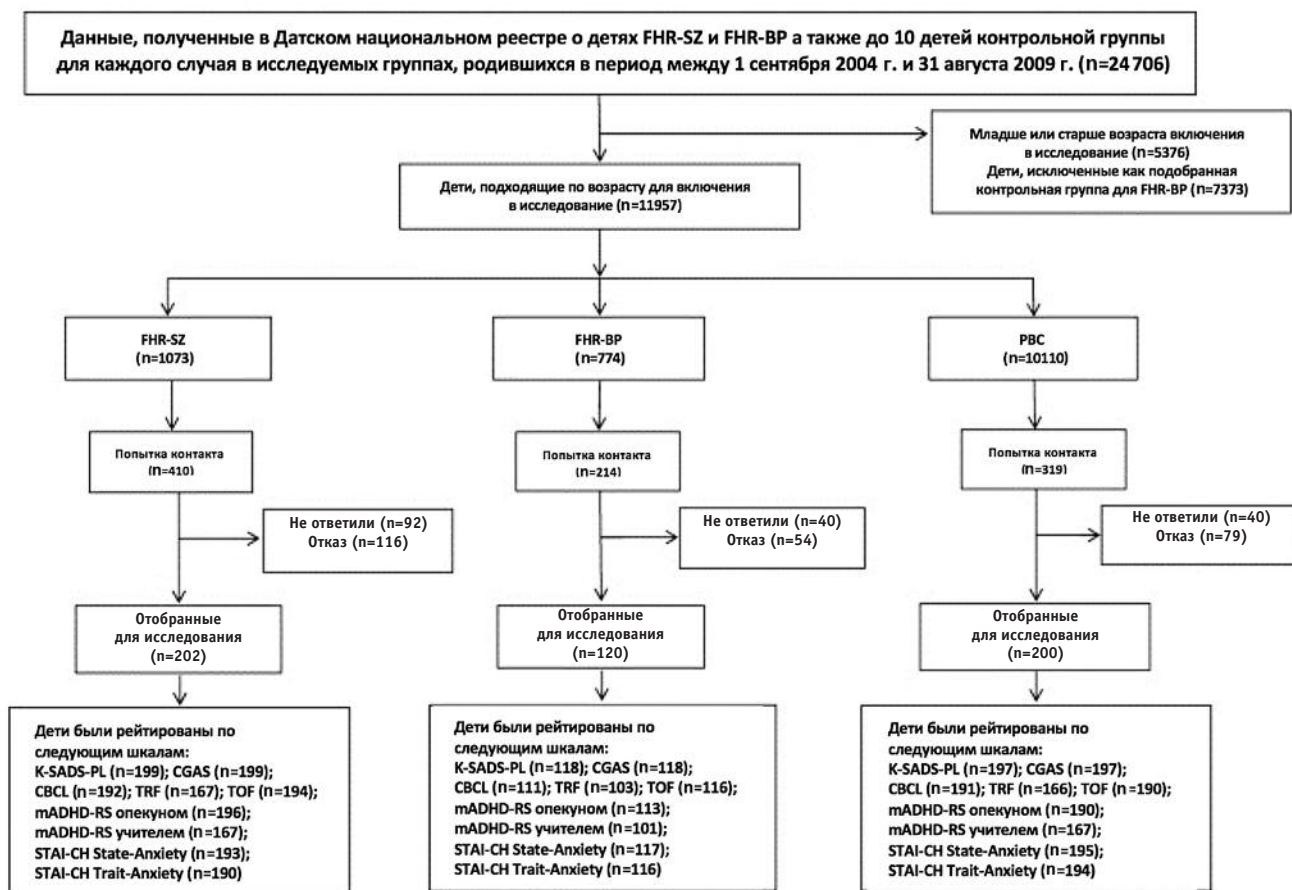


Рис. 1. Блок-схема включения детей в «Датское исследование высокого риска и устойчивости у 7-летних»

ветствует CBCL, и большинство его элементов имеют аналогии в CBCL.

Мы использовали модифицированную версию Шкалы оценки синдрома дефицита внимания / гиперактивности (СДВГ; ADHD-Rating Scale; mADHD-RS)³⁸⁻⁴⁰ для оценки симптомов расстройства дефицита внимания / гиперактивности (ADHD) и вызывающего оппозиционного расстройства (ODD), реитирование производилось опекунами, лучше всего знавшими ребенка, и учителями. Оригинальная Шкала оценки СДВГ состоит из двух субшкал из девяти пунктов, связанных с основной симптоматикой СДВГ: *Невнимательность* и *Гиперактивность/Импульсивность*. Модифицированная версия шкалы (mADHD-RS) включает дополнительную субшкалу из восьми пунктов для проблем, связанных с вызывающим оппозиционным расстройством^{38,40}. Элементы оцениваются по шкале Ликерта с четырьмя точками от нуля (никогда или редко) до трех (очень часто).

Форма тестового наблюдения (The Test Observation Form – TOF) использовалась для оценки поведенческих и эмоциональных проблем, наблюдавшихся у ребенка во время проведения тестов⁴¹. Она состоит из 125 пунктов, оцениваемых по шкале Ликерта с четырьмя точками. Она заполнялась исследователем после окончания тестирования ребенка. TOF подразделяется на две субшкалы широкого диапазона (*Интернализация* и *Экстернализация*) и на пять субшкал на основе эмпирических данных. Мы исключили пункт 125 открытого типа, в котором можно оценивать проблемы, не охватываемые другими пунктами.

Для определения уровня тревоги по самостоятельной оценке детей использовалась Шкала реактивной и личност-

ной тревожности для детей (The State-Trait Anxiety Inventory for Children – STAI-CH)⁴². Этот инструмент состоит из двух шкал из 20 пунктов, включая как прямые, так и обратные утверждения. Шкала тревожных состояний использовалась для измерения текущего уровня тревоги при обследовании, а шкала личностной тревоги – для измерения общего уровня тревоги. Поскольку STAI-CH создана для использования у детей от 9 до 12 лет, оценка с помощью нее проводилась в устной форме, а смысл вопросов объяснялся, если это было необходимо. Оценки каждой субшкалы варьируют от 20 (соответствует низкому уровню тревоги) до 60 (высокий уровень тревоги). Чтобы иметь возможность сопоставить различия в результатах этой шкалы с другими шкалами, из каждой оценки до анализа были вычтены 20 баллов, так что итоговые оценки всегда варьировали от 0 до 40.

Достоверность оценок разными реитерами

Все реитеры посещали официальные курсы по использованию K-SADS-PL до начала сбора данных. Во время сбора данных регулярно проводили оценку надежности. Достоверность оценок разными реитерами была оценена на основе десяти видеозаписей интервью K-SADS-PL с использованием альфы Криппендорфа, с 95% бутстрэповскими доверительными интервалами (ДИ)⁴³. Комбинированное наблюдаемое согласие критериев исключения K-SADS-PL по разделам в скрининговом интервью составляло 90,3%. Альфа Криппендорфа составляла 0,74 (95% ДИ 0,63–0,82). Из-за недостаточного числа случаев невозможно было оценить альфу Криппендорфа отдельно для каждого раздела скринингового интервью. Наблюдаемое согласие варьиро-

Таблица 1. Характеристика детей, участвующих в «Датском исследовании высокого риска и устойчивости у 7-летних», с данными о психопатологии и их биологических родителях

	FHR-SZ	FHR-BP	PBC	p	Сопряженные сравнения		
					FHR-SZ vs. PBC	FHR-BP vs. PBC	FHR-BP vs. FHR-SZ
Дети (n=519)	(n=200)	(n=119)	(n=200)	-	-	-	-
Девочки, n (%)	92 (46,0)	55 (46,2)	93 (46,5)	0,995	-	-	-
Возраст при включении в исследование, среднее ± стандартное отклонение	7,8 ± 0,2	7,9 ± 0,2	7,8 ± 0,2	0,096	-	-	-
Двое родителей с расстройством, n (%)	8 (4,0)	1 (0,8)	-	-	-	-	-
Домашняя обстановка у ребенка:							
живет с двумя биологическими родителями, n (%)	80 (40,0)	62 (52,1)	169 (84,5)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,035
живет вне дома, n (%)	11 (5,5)	0 (0,0)	1(0,5)	<0,001	0,003	0,440	0,009
живет с ключевым родителем, n (%)	122 (61,0)	83 (69,7)	189 (94,5)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,115
живет с одним родителем, n (%)	75 (37,5)	39 (32,8)	21 (10,6)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,394
рсп (по оценке основного опекуна), среднее ± стандартное отклонение	73,1 ± 14,0	74,5 ± 14,1	84,4 ± 9,1	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,346
Ключевые родители (n=517)	(n=198)	(n=115)	(n=204)	-	-	-	-
Женщины, n (%)	110 (55,6)	63 (54,8)	115 (56,4)	0,962	-	-	-
Возраст на момент рождения ребенка, среднее ± стандартное отклонение	30,1 ± 6,0	33,1 ± 7,0	32,8 ± 4,8	<0,0001	<0,0001	0,673	<0,0001
PSP, среднее ± стандартное отклонение	66,3 ± 15,6	68,9 ± 14,1	84,3 ± 9,9	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,115
Занятость работой или обучением, n (%)	92 (49,5)	60 (55,6)	185 (92,0)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,313
Образование							
среднее, n (%)	54 (30,5)	10 (9,3)	8 (4,1)				
среднее специальное, n (%)	75 (42,4)	44 (40,7)	95 (48,2)	<0,0001	<0,0001	0,930	<0,0001
степень бакалавра, ее эквиваленты или выше, n (%)	48 (27,1)	54 (50,0)	94 (47,7)				
Биологические не ключевые родители (n=489)	(n=184)	(n=113)	(n=192)				
Женщины, n (%)	81 (44,0)	51 (45,1)	83 (43,2)	0,949	-	-	-
Возраст на момент рождения ребенка, среднее ± стандартное отклонение	30,9 ± 6,4	33,1 ± 5,4	33,0 ± 4,3	<0,001	<0,001	0,856	<0,001
PSP, среднее ± стандартное отклонение	76,4 ± 14,3	81,8 ± 13,1	85,5 ± 8,4	<0,0001	<0,0001	0,013	<0,001
Занятость работой или обучением, n (%)	133 (75,6)	93 (86,1)	179 (95,2)	<0,0001	<0,0001	0,006	0,032
Образование:							
среднее, n (%)	30 (17,1)	5 (4,8)	10 (5,3)				
среднее специальное, n (%)	86 (49,1)	44 (41,9)	89 (47,6)	0,002	0,002	0,310	<0,001
степень бакалавра, ее эквиваленты или выше, n (%)	59 (33,7)	56 (53,3)	88 (47,1)				
<i>Примечание.</i> К ключевым родителям относятся биологические родители с диагнозом психоза шизофренического спектра или биполярного расстройства.							

вало от 80 до 100%, за исключением раздела посттравматического стрессового расстройства, где наблюдаемое согласие составляло 20%.

Альфа Криппендорфа при использовании CGAS составляла 0,87 (95% ДИ 0,70–0,92).

Статистический анализ

Различия в демографических и клинических характеристиках между тремя группами были проанализированы

односторонним дисперсионным анализом или при необходимости тестом хи-квадрат.

Межгрупповые различия в частоте диагнозов оценивались с использованием корректировки логистической регрессии для пола ребенка. Различия в выраженности психических расстройств по количественной оценке между группами были проанализированы с использованием обобщенной линейной модели с использованием распределения Tweedie и логарифмированием ненормально распределен-

Таблица 2. Распространенность расстройств Оси I DSM-IV в течение жизни у детей родителей с шизофренией или биполярным расстройством в сравнении с контрольной группой

	FHR-SZ (n=199)		FHR-BP (n=118)		PBC (n=197)
	n (%)	ОШ (95% ДИ)	n (%)	ОШ (95% ДИ)	n (%)
Любые расстройства Оси I	108 (54,3)	2,0 (1,4–3,1)***	64 (54,2)	2,0 (1,3–3,3)**	73 (37,1)
Любые расстройства Оси I, за исключением расстройств выделения	77 (38,7)	3,5 (2,2–5,7)***	42 (35,6)	3,1 (1,8–5,3)***	30 (15,2)
Два или больше расстройств Оси I, за исключением расстройств выделения	28 (14,1)	4,4 (1,9–10,4)***	17 (14,4)	4,6 (1,8–11,4)**	7 (3,6)
Аффективные расстройства	3 (1,5)	–	5 (4,2)	–	2 (1,0)
Неуточненные психотические расстройства	2 (1,0)	–	0	–	0
Тревожные расстройства	23 (11,6)	2,8 (1,2–6,1)*	14 (11,9)	2,8 (1,2–6,8)*	9 (4,6)
Расстройства социального поведения	12 (6,0)	6,4 (1,4–29,2)*	4 (3,4)	3,5 (0,6–19,5)	2 (1,0)
Синдром дефицита внимания и гиперактивности	41 (20,6)	3,5 (1,8–6,6)***	11 (9,3)	1,4 (0,6–3,1)	14 (7,1)
Общее расстройство психологического развития	12 (6,0)	2,5 (0,9–7,2)	9 (7,6)	3,2 (1,0–9,9)*	5 (2,5)
Посттравматическое стрессовое расстройство	4 (2,0)	–	3 (2,5)	–	0
Расстройство, связанное со стрессом, и нарушения адаптации	11 (5,5)	3,8 (1,0–13,8)*	10 (8,5)	6,0 (1,6–22,2)**	3 (1,5)
Тиковые расстройства	7 (3,5)	–	2 (1,7)	–	3 (1,5)
Расстройства выделения	53 (26,6)	1,0 (0,6–1,5)	38 (32,2)	1,3 (0,8–2,1)	54 (27,4)

Примечание. *p<0,05, **p<0,01,***p<0,001.

ных данных. Различия в оценках CGAS были проанализированы с использованием обобщенной линейной модели с нормальным распределением и логарифмированием. Проведенные статистические анализы были скорректированы для пола детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фоновые характеристики

Из Датского национального реестра была сформирована финальная когорта из 522 детей из 506 семей (рис. 1), из них 200 детей – из группы FHR-SZ, 119 детей – из группы FHR-BP и 200 детей – из контрольной группы.

Мы обнаружили несколько существенных различий в характеристиках семей и домашней обстановке между тремя группами (табл. 1).

Психические расстройства, выявленные у детей

В общей сложности 514 детей были оценены с помощью K-SADS-PL (табл. 2). Распространенность каких-либо психических расстройств, соответствовавших Оси I DSM-IV (за исключением расстройств выделения), была значительно выше у детей из группы FHR-SZ [38,7%; отношение шансов (ОШ) 3,5; 95% ДИ 2,2–5,7; p<0,001] и детей из группы FHR-BP (35,6%; ОШ=3,1; 95% ДИ 1,8–5,3; p<0,001) в сравнении с контрольной группой (15,2%).

В обеих группах с семейным риском была более высокая распространенность некоторых психиатрических диагнозов по сравнению с контрольной группой. Однако из-за небольшого числа детей с некоторыми диагнозами было невозможно оценить ОШ для всех категорий. Дети из группы FHR-SZ имели значительно более высокие отношения шансов для тревожных расстройств (ОШ=2,8; 95% ДИ 1,2–6,1; p<0,05), расстройства социального поведения (ОШ=6,4; 95% ДИ 1,4–29,2; p<0,05), СДВГ (ОШ=3,5; 95% ДИ 1,8–6,6; p<0,001) и расстройств, связанных со стрессом, и нарушений адаптации (ОШ=3,8; 95% ДИ 1,0–13,8; p<0,05) в сравнении с контрольной группой. У детей из группы FHR-BP наблюдались значительно более высокие отношения шансов для тревожных расстройств (ОШ=2,8; 95% ДИ 1,2–6,8; p<0,05), аутистических расстройств (ОШ=3,2; 95% ДИ 1,0–9,9; p<0,05), а также расстройств, связанных со стрессом, и нарушений адаптации (ОШ=6,0; 95% ДИ 1,6–22,2; p<0,01) в сравнении с контрольной группой.

Среди случаев с СДВГ дети из группы FHR-BP чаще всего страдали СДВГ с преобладающим дефицитом внимания (72,7%; n=8), в то время как дети из группы FHR-SZ и контрольной группы чаще всего страдали комбинированным вариантом СДВГ или СДВГ с преобладающими гиперактивностью и импульсивностью (58,5%; n=24, и 57,1%; n=8 соответственно). Небольшое число детей с СДВГ не позволило рассчитать значимость этих результатов.

Уровень функционирования детей и количественная оценка выраженности симптомов психических расстройств

Дети из группы FHR-SZ имели значительно более низкий уровень функционирования (средний балл CGAS=68,2; 95% ДИ 66,3–70,2) в сравнении с контрольной группой (77,9; 95% ДИ 75,9–79,9; p<0,0001) и с группой FHR-BP (73,7; 95% ДИ 71,2–76,3; p=0,0009; табл. 3). Дети из группы FHR-BP имели значительно более низкий уровень функционирования по сравнению с контрольной группой (p=0,0126).

Дети из группы FHR-SZ имели значительно более высокие показатели по всем шкалам и субшкалам, оценивающим симптомы психических расстройств, за исключением субшкалы *Тревожность* TOF (табл. 3, рис. 2 и 3) в сравнении с контрольной группой. Дети из группы FHR-BP имели значительно более высокие показатели по некоторым шкалам и субшкалам, оценивающим симптомы психических расстройств, в сравнении с контрольной группой. Однако значимые различия средних показателей субшкал TOF между группой FHR-BP и контрольной группой выявлены не были (см. табл. 3, рис. 2 и 3).

Дети из группы FHR-SZ имели значительно более высокие средние баллы по всем субшкалам mADHD-RS как по оценке опекунов, так по оценке учителей в сравнении с контрольной группой, что отражает более высокую частоту симптомов СДВГ и симптомов вызывающего оппозиционного поведения (рис. 4). Дети из группы FHR-BP имели значительно более высокие средние баллы по сравнению с контрольной группой по всем субшкалам mADHD-RS по оценке опекунов, за исключением субшкалы *Гиперактивность/Импульсивность*. Дети из группы FHR-BP и дети из контрольной группы не различались по средним показателям субшкал mADHD-RS по оценке учи-

Таблица 3. Оцененные различия в средних относительных (в процентах) величинах, скорректированные с учетом пола ребенка между группами высокого семейного риска по общим показателям и субшкалам СВСЛ, TRF, TOF, STAI-CH и CGAS											
Тест (Информант)	FHR-SZ			FHR-BP			PBC		Оцененные различия в процентах (95% ДИ)		
	n	среднее (95% ДИ)	n	среднее (95% ДИ)	n	среднее (95% ДИ)	FHR-SZ vs. PBC	FHR-BP vs. PBC	FHR-SZ vs. FHR-BP		
СВСЛ (Опекун):											
всего	192	27,2 (24,4–30,3)	111	23,4 (20,2–27,0)	191	17,0 (15,1–19,1)	59,9 (36,4–87,5)****	37,6 (14,2–65,8)***	16,2 (от -3,0 до 39,2)		
интернализация	194	6,6 (5,9–7,4)	110	6,6 (5,7–7,7)	191	4,9 (4,3–5,5)	35,4 (13,8–61,2)***	36,0 (11,2–66,3)**	-0,4 (от -17,9 до 20,9)		
экстернализация	193	7,8 (6,8–8,8)	111	6,1 (5,1–7,3)	191	4,1 (3,5–4,8)	90,4 (56,1–132,3)****	50,9 (19,3–90,9)***	26,2 (1,5–56,9)*		
TRF (Учитель):											
всего	167	26,2 (22,7–30,2)	103	20,0 (16,5–24,2)	166	14,7 (12,5–17,2)	78,3 (43,9–120,9)****	36,2 (6,2–74,7)*	30,9 (3,2–66,1)*		
интернализация	168	5,7 (4,9–6,6)	103	5,5 (4,6–6,7)	167	3,7 (3,1–4,3)	56,0 (25,1–94,7)****	50,6 (17,1–93,6)**	3,6 (от -18,3 до 31,5)		
экстернализация	168	6,5 (5,3–7,9)	103	4,5 (3,4–5,9)	167	3,0 (2,4–3,8)	113,3 (56,2–191,4)****	47,3 (1,9–112,8)*	44,9 (2,7–104,3)*		
TOF (Проводивший тест):											
всего	194	34,9 (30,7–39,7)	116	24,9 (20,9–29,8)	190	25,0 (21,8–28,7)	39,4 (15,6–68,1)***	-0,4 (от -20,3 до 24,5)	39,9 (12,6–73,8)**		
интернализация	194	7,6 (6,5–8,9)	116	5,7 (4,6–7,1)	190	4,9 (4,1–5,9)	53,7 (21,8–93,9)***	15,3 (от -12,7 до 52,1)	33,4 (2,5–73,6)*		
экстернализация	194	13,2 (11,2–15,6)	116	8,0 (6,3–10,1)	190	9,0 (7,5–10,9)	46,4 (14,5–87,0)**	-12,0 (от -34,9 до 19,0)	66,2 (24,3–122,4)***		
STAI-CH (Ребенок):											
State-Anxiety	193	8,1 (7,5–8,8)	117	7,2 (6,5–7,9)	195	6,9 (6,4–7,5)	17,2 (5,2–30,6)**	3,2 (от -9,2 до 17,3)	13,6 (0,2–28,7)*		
Trait-Anxiety	190	12,6 (11,5–13,7)	116	12,2 (10,9–13,6)	194	10,4 (9,5–11,4)	20,9 (6,9–36,6)**	17,4 (2,0–35,1)*	3,0 (от -10,3 до 18,2)		
CGAS	199	68,2 (66,3–70,2)	118	73,7 (71,2–76,3)	197	77,9 (75,9–79,9)	-12,4 (от -15,7 до -8,9)****	-5,4 (от -9,4 до -1,2)*	-7,4 (от -11,5 до -3,1)***		

Примечание. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001.

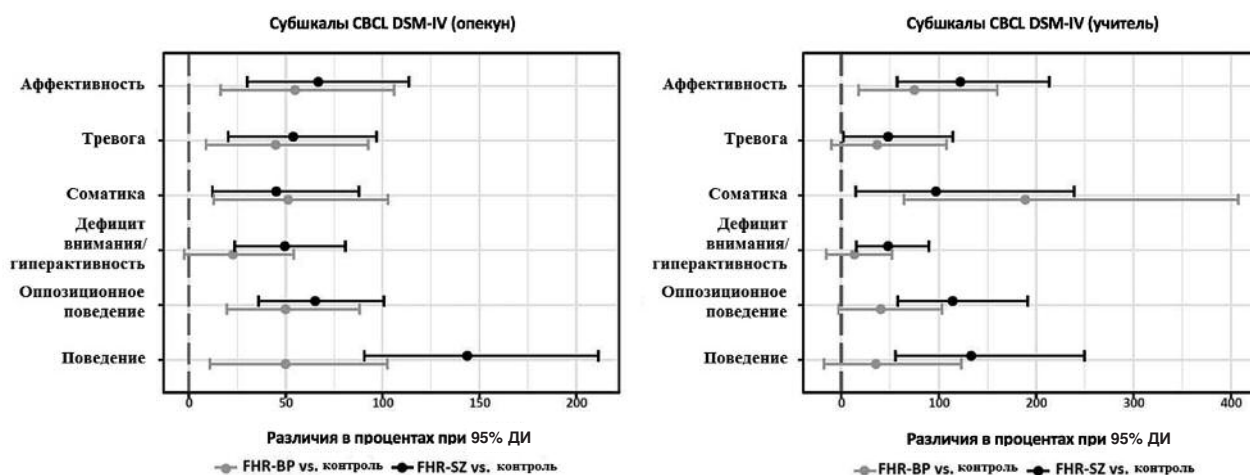


Рис. 2. Различия в процентах в средних оценках подшкал Листа оценки детского поведения (школьная версия; CBCL) и Формы отчета учителя (TRF). Группа популяционного контроля устанавливается в качестве эталона (вертикальная пунктирная линия)

телей, хотя различия в результатах по субшкале *Невнимательность* и субшкале *Проблемы вызывающего оппозиционного поведения* продемонстрировали тенденцию к значимости (см. рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты

«Датское исследование высокого риска и устойчивости у 7-летних» – это общенациональное когортное исследование 522 семилетних детей. Это единственное популяционное исследование высокого семейного риска, и это на сегодняшний день крупнейшее клиническое исследование, оценивающее психические расстройства у детей родителей с шизофренией и биполярным расстройством в сравнении с контрольной группой.

Мы обнаружили, что дети из групп FHR-SZ и FHR-BP имеют в равной степени более высокую распространенность широкого спектра расстройств, соответствующих критериям DSM-IV, на протяжении жизни – например, тревожных расстройств и расстройств, связанных со стрессом, и нарушения адаптации – в сравнении с контрольной группой. Кроме того, мы обнаружили различия в уровнях неспецифических симптомов психических расстройств по шкальной оценке и ежедневного функционирования между группами, причем дети из группы FHR-SZ были наиболее подвержены, а дети из контрольной группы были наименее затронуты, тогда как дети из группы FHR-BP характеризовались промежуточными уровнями психопатологии и функционирования.

Особенности психических расстройств у детей с высоким семейным риском

Наши результаты, свидетельствующие о более высокой распространенности психических расстройств, соответствующих нозологическому уровню, и большей выраженности симптомов психических расстройств по количественной оценке у детей из групп FHR-SZ и FHR-BP, согласуются с результатами более ранних исследований высокого семейного риска^{7-10,12,16,17,19,29,30}. Таким образом, обе группы с высоким семейным риском в нашем исследовании характеризовались широким диапазоном психических расстройств, т. е. неспецифической, категориальной и оцененной количественно психопатологией в этом молодом возрасте. Депрессивные расстройства встречались редко в обеих группах, мания выявлена не была, и только двум детям из группы FHR-SZ был поставлен диагноз неуточненного психотического расстройства.

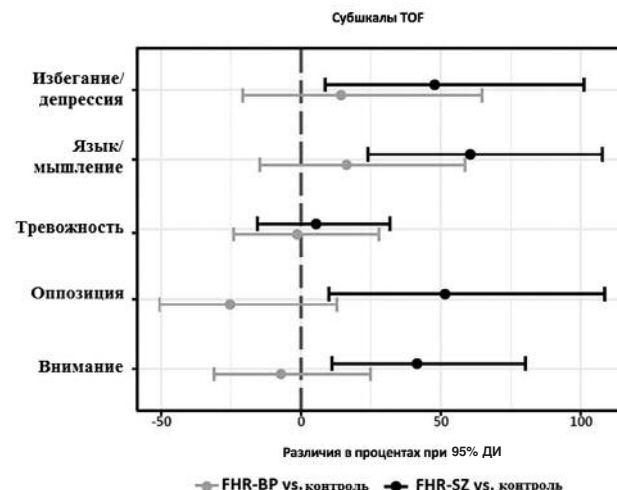


Рис. 3. Различия в процентах в средних оценках субшкал. Формы тестового наблюдения (TOF). Популяционная группа тестового контроля задается в качестве эталона (вертикальная пунктирная линия)

Мы выявили повышенные уровни тревожных расстройств, а также расстройств, связанных со стрессом, и нарушения адаптации в обеих группах высокого семейного риска. Это соответствует более ранним сообщениям о том, что для детей группы FHR-BP характерны тревожные расстройства⁴⁴. Результаты подтверждают первый шаг модели клинической стадийности, предложенной Daffy и соавт.²⁹, предполагающей, что тревожные расстройства и расстройства сна в детстве, так же как и нарушения адаптации, расстройства настроения и расстройства потребления психоактивных веществ в подростковом возрасте, могут представлять собой ранние предвестники биполярного расстройства в потомстве родителей с этим расстройством.

Частота психических расстройств у детей родителей с биполярным расстройством существенно различалась в более ранних исследованиях. Это может быть связано с различиями в тяжести заболевания у родителей, процедурами определения диагнозов у потомства и возрастом детей^{23,45}. Родители с биполярным расстройством часто набирались в стационарных и амбулаторных клиниках, тогда как в нашем исследовании они были определены с помощью Датского реестра. Следовательно, группа родителей в нашем исследовании, вероятно, была более неоднородной по степени тяжести нарушений, что может объ-

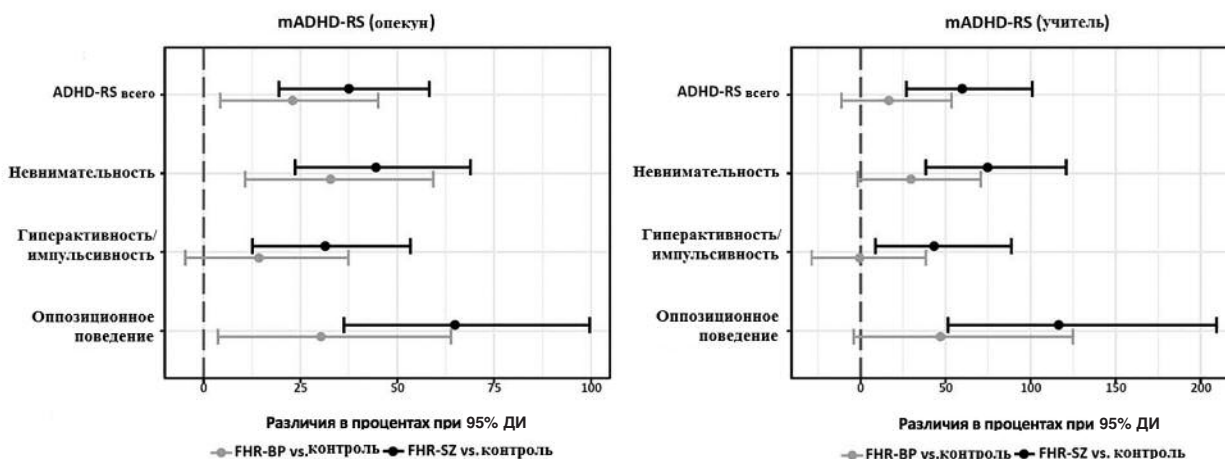


Рис. 4. Различия в процентах в средних оценках субшкал модифицированной версии Шкалы оценки СДВГ (mADHD-RS). Популяционная группа контроля устанавливается в качестве эталона (вертикальная пунктирная линия)

яснить более низкую выраженность психических расстройств у детей из группы FHR-BP в сравнении с другими исследованиями высокого семейного риска биполярного расстройства. Действительно, наши результаты согласуются с Голландским исследованием детей родителей с биполярным расстройством, где большинство родителей были набраны в исследование через организацию по защите прав пациентов²³.

Различия в проявлениях психических расстройств между двумя группами высокого риска

Несмотря на то что данные об общих генетических факторах риска шизофрении и биполярного расстройства являются надежными, знания об общих или частных механизмах формирования психических расстройств по-прежнему отсутствуют⁵. Наши результаты показали, что дети из групп FHR-SZ и FHR-BP характеризуются повышенной распространенностью неспецифической категориальной и оцениваемой количественно психопатологией, даже несмотря на то что дети из группы FHR-BP отличались от контрольной группы меньше, чем дети из группы FHR-SZ.

Кроме того, дети из группы FHR-SZ последовательно характеризовались более высокой частотой проблем поведения во всех возможных условиях, а именно: дома, в школе и во время проведения тестов, что оценивалось несколькими наблюдателями. Напротив, несмотря на то что родители детей из группы FHR-BP сообщили о более высокой распространенности поведенческих и эмоциональных проблем в сравнении с контрольной группой, учителя сообщили о меньшем отклонении от контрольной группы и выраженность проблем по наблюдению исследователей была равна таковой в контрольной группе.

Обе группы высокого риска имели повышенную распространенность тревожных расстройств, а также расстройств, связанных со стрессом, и нарушений адаптации. Дети из группы FHR-BP характеризовались значительно более высокой распространенностью аутистических расстройств в сравнении с контрольной группой, тогда как у детей из группы FHR-SZ повышение частоты таких расстройств не достигло уровня статистической значимости. Только у детей из группы FHR-SZ была установлена более высокая распространенность СДВГ и расстройства социального поведения в сравнении с контрольной группой. Таким образом, хотя обе группы высокого риска характеризовались повышенными уровнями неспецифической психопатологии, существуют также различия между их психопатологическими профилями.

СДВГ и расстройство социального поведения у детей с высоким семейным риском

Мы обнаружили значительно более высокие уровни СДВГ и расстройства социального поведения у детей из группы FHR-SZ в сравнении с контрольной группой, что соответствует результатам предыдущих исследований о нарушениях внимания и агрессивном поведении^{8-10,12,46}. Однако более ранние исследования имели противоречивые результаты в отношении СДВГ и расстройства социального поведения у детей родителей с биполярным расстройством^{19,47}. В частности, Daffy и соавт.²⁹ предположили, что СДВГ предшествует биполярному расстройству у детей родителей с биполярным расстройством, которые не реагируют на лечение литием.

Мы не обнаружили более высокой распространенности СДВГ и расстройства социального поведения у детей из группы FHR-BP в этом раннем возрасте в сравнении с контрольной группой. Кроме того, среди детей с диагнозом СДВГ в группе FHR-BP чаще всего встречался СДВГ с преобладающим дефицитом внимания, тогда как у детей из группы FHR-SZ и контрольной группы чаще всего встречались комбинированный тип СДВГ или СДВГ с преобладающими гиперактивностью и импульсивностью. Аналогичным образом, в ходе количественной оценки мы обнаружили только некоторые признаки большей выраженности симптомов СДВГ и расстройства социального поведения у детей из группы FHR-BP в виде повышенных показателей по субшкале *Невнимательность* и субшкале *Проблемы, связанные с вызывающим оппозиционным поведением* при заполнении mADHD-RS опекуном. Выявление невнимательности в школьном классе может быть более затруднено, чем обнаружение гиперактивности и импульсивности, что может объяснить, почему при оценке невнимательности учителями разница между группой FHR-BP и контрольной группой характеризовалась только тенденцией к статистической значимости.

Сильные стороны исследования и его ограничения

Большим преимуществом этого исследования является использование датских национальных реестров для набора семей, что способствует высокой репрезентативности этой большой общенациональной когорты.

Определенный возраст детей также является основным преимуществом исследования, поскольку распространенность и характер психических расстройств и симптомов сильно зависят от возраста. Распространенность психопатологии можно сравнить между группами исследования с более высокой точностью.

Психопатология оценивалась как категориально, так и количественно, с помощью современных инструментов несколькими исследователями в разных условиях. Это обеспечило всестороннее понимание детской психопатологии в разных ситуациях.

Другим важным преимуществом исследования является включение в него одновременно детей из групп FHR-SZ и FHR-BP, что позволило оценить возможные сходства и различия между этими группами.

Это исследование также имеет некоторые ограничения. Группа FHR-BP состояла всего из 120 детей. Таким образом, некоторые незначительные различия между группой FHR-BP и контрольной группой могут быть вызваны недостаточной статистической мощностью. Тем не менее средние значения большинства психопатологических шкал в группе FHR-BP были более низкими, чем в группе FHR-SZ, что, скорее всего, является причиной того, почему последняя группа значительно отличалась от контрольной группы в большем числе шкал, чем группа FHR-BP.

В некоторых исследованиях предполагалось, что настроение родителей влияет на их отчет о психических нарушениях у детей, хотя результаты противоречивы⁴⁸. Это может потенциально объяснить, почему родители из группы FHR-BP оценивали выраженность психических нарушений больше, чем учителя и исследователи.

Поскольку эти результаты взяты из первого этапа оценок, мы не можем определить, являются ли высокий уровень психических нарушений у этих детей транзиторным явлением или, скорее, этапом на пути к более тяжелым заболеваниям. Нам необходимо отслеживать распространенность психопатологических симптомов в группах высокого семейного риска с течением времени и исследовать, могут ли они предсказать развитие шизофрении или биполярного расстройства в дальнейшем. Кроме того, необходимы катamnестические исследования для определения факторов устойчивости, которые могут защитить детей с симптомами психических нарушений от дальнейшего развития тяжелых психических заболеваний.

Выводы

Дети из групп высокого семейного риска характеризовались значительно более выраженными психическими расстройствами по результатам шкальной оценки и более высокой частотой психических расстройств по сравнению с контрольной группой. Выявление психических расстройств с такой большой выраженностью в этом раннем возрасте у детей из групп FHR-SZ и FHR-BP может иметь значение для обучения в школе, отношений со сверстниками и других важных аспектов развития. Превентивной стратегией может стать предложение для детей и их семей особого внимания и поддержки со стороны учителей и медицинских работников. Кроме того, наши выводы подчеркивают необходимость улучшения сотрудничества между взрослой и детской психиатрическими службами в лечении этих семей.

Помимо этого, необходимы проспективные исследования высокого семейного риска для определения того, какие психопатологические симптомы предсказывают переход к тяжелым психическим расстройствам у детей из групп FHR-SZ и FHR-BP и какие факторы помогают этим детям компенсироваться и защищают их от развития тяжелых психических расстройств. Следующий этап оценки этой когорты в возрасте 11 лет начался в марте 2017 г. и называется Датским исследованием высокого риска и устойчивости у 11-летних (Danish High Risk and Resilience Study – VIA 11).

Наконец, наши выводы подчеркивают необходимость проведения клинических исследований начальных вмешательств в отношении этой уязвимой группы детей, чтобы

предотвратить переход их неспецифических психопатологических симптомов в тяжелые психические расстройства и улучшить их повседневный уровень функционирования.

На этом этапе мы не можем определить, являются ли признаки и симптомы психических расстройств у этих детей с высоким семейным риском транзиторными состояниями и по мере взросления они уйдут, или они предшествуют более тяжелым расстройствам. Однако мы можем утверждать, что некоторые из этих детей имеют симптомы, которые ухудшают их текущий уровень функционирования и требуют вмешательств для поддержки их здорового развития.

БЛАГОДАРНОСТИ

Эта работа выполнена при поддержке Mental Health Services of the Capital Region of Denmark, the Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research (iPSYCH), Aarhus University, the Tryg Foundation and the Beatrice Surovell Haskell Fund for Child Mental Health Research of Copenhagen. Авторы хотели бы выразить отдельную благодарность семьям, участвующим в исследовании; М. Skjærbaek, А. Ranning, Н. Jensen, М. Melau, С. Gregersen, Н. Stadsgaard, К. Kold Zahle и М. Toft – за содействие при сборе данных; С. Bockler Pedersen и М. Giørtz Pedersen – за помощь при получении выписок из реестра; М. Chaine и J. Ohland – за помощь в работе с данными; и P.B. Mortensen, Т. Werge, D. Hougaard и А. Børghlum – за сотрудничество в iPSYCH.

Библиография

1. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
2. Yung AR. Treatment of people at ultra-high risk for psychosis. *World Psychiatry* 2017;16:207-8.
3. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry* 2012;17:1228-38.
4. Owen MJ, O'Donovan MC. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: evidence from genomics. *World Psychiatry* 2017;16:227-35.
5. Laurens KR, Luo L, Matheson SL et al. Common or distinct pathways to psychosis? A systematic review of evidence from prospective studies for developmental risk factors and antecedents of the schizophrenia spectrum disorders and affective psychoses. *BMC Psychiatry* 2015;15:205.
6. Dean K, Stevens H, Mortensen PB et al. Full spectrum of psychiatric outcomes among offspring with parental history of mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:822-9.
7. Rasic D, Hajek T, Alda M et al. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull* 2014;40:28-38.
8. De la Serna E, Baeza I, Andres S et al. Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: clinical and neuropsychological characteristics. *Schizophr Res* 2011;131:35-42.
9. Keshavan M, Montrose DM, Rajarethinam R et al. Psychopathology among offspring of parents with schizophrenia: relationship to pre-morbid impairments. *Schizophr Res* 2008;103:114-20.
10. Ross RG, Compagnon N. Diagnosis and treatment of psychiatric disorders in children with a schizophrenic parent. *Schizophr Res* 2001;50:121-9.
11. Hans SL, Auerbach JG, Styr B et al. Offspring of parents with schizophrenia: mental disorders during childhood and adolescence. *Schizophr Bull* 2004;30:303-15.
12. Sanchez-Gistau V, Romero S, Moreno D et al. Psychiatric disorders in child and adolescent offspring of patients with schizophrenia and bipolar disorder: a controlled study. *Schizophr Res* 2015;168:197-203.
13. Donatelli JA, Seidman LJ, Goldstein JM et al. Children of parents with affective and nonaffective psychoses: a longitudinal study of behavior problems. *Am J Psychiatry* 2010;167:1331-8.
14. Dworkin RH, Green SR, Small NE et al. Positive and negative symptoms and social competence in adolescents at risk for schizophrenia and affective disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:1234-6.

15. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A et al. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res* 2003;60:239-58.
16. Birmaher B, Axelson D, Monk K et al. Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:287-96.
17. Chang K, Steiner H, Ketter T. Studies of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Med Genet* 2003;123C:26-35.
18. Henin A, Biederman J, Mick E et al. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;58:554-61.
19. Vandeleur C, Rothen S, Gholam-Rezaee M et al. Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disord* 2012;14:641-53.
20. Frías A, Palma C, Fariols N et al. Characterizing offspring of bipolar parents: a review of the literature. *Actas Esp Psiquiatr* 2015;43:221-34.
21. Singh MK, DelBello MP, Stanford KE et al. Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord* 2007;102:131-6.
22. Moron-Nozalea MG, Diaz-Caneja CM, Rodriguez-Toscano E et al. A developmental approach to dimensional expression of psychopathology in child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26:1165-75.
23. Mesman E, Birmaher BB, Goldstein BI et al. Categorical and dimensional psychopathology in Dutch and US offspring of parents with bipolar disorder: a preliminary cross-national comparison. *J Affect Disord* 2016;205:95-102.
24. Diler RS, Birmaher B, Axelson D et al. Dimensional psychopathology in offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011;13:670-8.
25. Giles LL, DelBello MP, Stanford KE et al. Child behavior checklist profiles of children and adolescents with and at high risk for developing bipolar disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 2007;38:47-55.
26. Dienes KA, Chang KD, Blasey CM et al. Characterization of children of bipolar parents by parent report CBCL. *J Psychiatr Res* 2002;36:337-45.
27. Egeland JA, Shaw JA, Endicott J et al. Prospective study of prodromal features for bipolarity in well Amish children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:786-96.
28. Maoz H, Goldstein T, Axelson DA et al. Dimensional psychopathology in preschool offspring of parents with bipolar disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2014;55:144-53.
29. Duffy A, Horrocks J, Doucette S et al. The developmental trajectory of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2014;204:122-8.
30. Goetz M, Sebela A, Mohaplova M et al. Psychiatric disorders and quality of life in the offspring of parents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:483-93.
31. Maziade M, Gingras N, Rouleau N et al. Clinical diagnoses in young offspring from eastern Quebec multigenerational families densely affected by schizophrenia or bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:118-26.
32. Thorup AAE, Jepsen JR, Ellersgaard DV et al. The Danish High Risk and Resilience Study – VIA 7 – a cohort study of 520 7-year-old children born of parents diagnosed with either schizophrenia, bipolar disorder or neither of these two mental disorders. *BMC Psychiatry* 2015;15:233.
33. Pedersen CB. The Danish Civil Registration System. *Scand J Publ Health* 2011;39(Suppl. 7):22-5.
34. Mors O, Pertou GP, Mortensen PB. The Danish Psychiatric Central Research Register. *Scand J Publ Health* 2011;39(Suppl. 7):54-7.
35. 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.
36. Shaffer D. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1228.
37. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles. Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families, 2001.
38. Makransky G, Bilenberg N. Psychometric properties of the parent and teacher ADHD Rating Scale (ADHD-RS): measurement invariance across gender, age, and informant. *Assessment* 2014;21:694-705.
39. DuPaul G, Power TJ, Anastopoulos A et al. ADHD Rating Scale-IV. New York: Guilford, 1998.
40. Barkley R, Gwyneth EH, Arthur LR. Defiant teens. A clinician's manual for assessment and family intervention. New York: Guilford, 1999.
41. McConaughy SH, Achenbach TM. Manual for the Test Observation Form for ages 2-18. Burlington: University of Vermont, Center for Children, Youth, & Families, 2004.
42. Spielberger CD, Edwards CD, Lushene R et al. State-Trait Anxiety Inventory for Children: sampler set, manual, test booklet, scoring key. Palo Alto: Mind Garden, 1973.
43. Zapf A, Castell S, Morawietz L et al. Measuring inter-rater reliability for nominal data – which coefficients and confidence intervals are appropriate? *BMC Med Res Methodol* 2016;16:93.
44. Duffy A, Horrocks J, Doucette S et al. Childhood anxiety: an early predictor of mood disorders in offspring of bipolar parents. *J Affect Disord* 2013;150:363-9.
45. Duffy A, Doucette S, Lewitzka U et al. Findings from bipolar offspring studies: methodology matters. *Early Interv Psychiatry* 2011;5:181-91.
46. Keshavan MS, Sujata M, Mehra A et al. Psychosis proneness and ADHD in young relatives of schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2003;59:85-92.
47. Duffy A. The nature of the association between childhood ADHD and the development of bipolar disorder: a review of prospective high-risk studies. *Am J Psychiatry* 2012;169:1247-55.
48. Maoz H, Goldstein T, Goldstein BI et al. The effects of parental mood on reports of their children's psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:1111-22.e5.

DOI:10.1002/wps.20527