

# Ассоциация предшествующих состояний риска психоза и непсихотических расстройств с уровнем заболеваемости психозами в общей популяции: проспективное исследование в когорте NEMESIS-2

Sinan Guloksuz<sup>1,2</sup>, Lotta-Katrin Pries<sup>1</sup>, Margreet ten Have<sup>3</sup>, Ron de Graaf<sup>3</sup>, Saskia van Dorsselaer<sup>3</sup>, Boris Klingenberg<sup>1</sup>, Maarten Bak<sup>1</sup>, Bochao D. Lin<sup>4</sup>, Kristel R. van Eijk<sup>5</sup>, Philippe Delespaul<sup>1</sup>, Therese van Amelsvoort<sup>1</sup>, Jurjen J. Luyckx<sup>4,6,7</sup>, Bart P.F. Rutten<sup>1</sup>, Jim van Os<sup>1,5,6,8</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Neuropsychology, School of Mental Health and Neuroscience, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; <sup>3</sup>Department of Epidemiology, Netherlands Institute of Mental Health and Addiction, The Netherlands; <sup>4</sup>Department of Translational Neuroscience, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; <sup>5</sup>Department of Neurology, Brain Centre Rudolf Magnus, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands; <sup>6</sup>Department of Psychiatry, Brain Centre Rudolf Magnus, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands; <sup>7</sup>GGNet Mental Health, Apeldoorn, The Netherlands; <sup>8</sup>Department of Psychosis Studies, King's College London, Institute of Psychiatry, London, UK

Перевод: Шишкова Т.И. (Москва)

Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

Guloksuz S, Pries L, Have M et al. Association of preceding psychosis risk states and non-psychotic mental disorders with incidence of clinical psychosis in the general population: a prospective study in the NEMESIS-2 cohort. *World Psychiatry*. 2020;19(2):199-205.

## Резюме

Достоверность и клиническая применимость концепции «высокого клинического риска» (CHR) психоза до сих пор изучались только в клинических условиях и на примере пациентов со множественными факторами риска. В настоящем популяционном проспективном исследовании мы впервые попытались оценить уровень заболеваемости психозом и оценить добавочную долю популяционного риска (ДДПР) для этого показателя у пациентов с предшествующими состояниями риска психоза и диагнозами непсихотических психических расстройств по DSM-IV (расстройства настроения, тревожные расстройства, злоупотребление алкоголем и наркотиками). Все данные статистического анализа были скорректированы с учетом возраста, пола и образования. Уровень заболеваемости клинически значимыми психотическими расстройствами составил 63,0 на 100 000 человеко-лет. Взаимно скорректированная модель пропорциональных рисков Кокса показала, что предшествующие диагнозы расстройств настроения (отношение рисков, ОР = 10,67, 95% ДИ: 3,12–36,49), состояний высокого риска психоза (ОР = 7,86, 95% ДИ: 2,76–22,42) и расстройств, связанных с употреблением наркотиков (ОР = 5,33, 95% ДИ: 1,61–17,64), были связаны с повышенным риском заболеваемости клинически значимым психозом. Из числа случаев клинически значимых психозов в популяции 85,5% (95% ДИ: 64,6–94,1) были связаны с предшествующей психопатологией, с расстройствами настроения (ДДПР = 66,2, 95% ДИ: 33,4–82,9), состоянием высокого риска психоза (ДДПР = 36,9, 95% ДИ: 11,3–55,1) и расстройствами, связанными с употреблением наркотиков (ДДПР = 18,7, 95% ДИ: от -0,9 до 34,6) в качестве наиболее важных факторов. Хотя для состояний высокого риска психоза был показан высокий относительный риск исхода в клинически значимый психоз даже после учета других психопатологий, ДДПР был сравнительно низким, учитывая низкую распространенность состояний высокого риска психоза среди населения. Эти данные предоставляют эмпирические доказательства «парадокса профилактики» в концепции целенаправленного вмешательства на ранней стадии CHR. Комплексная стратегия профилактики с упором на более широкую психопатологию может быть более эффективной, чем нынешний подход, ориентированный на психоз, для достижения популяционных улучшений в профилактике психотических расстройств.

**Ключевые слова:** психоз, ультравысокий риск, высокий клинический риск, расстройства настроения, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, раннее вмешательство, профилактика, состояния высокого риска психических расстройств.

Вопрос раннего вмешательства при психотических расстройствах активно разрабатывается психиатрической наукой на протяжении последних двадцати пяти лет. Неопровержимые данные указывают на то, что специализированные службы раннего вмешательства при первом психотическом эпизоде дают лучшие краткосрочные клинические результаты во всех измеримых областях по сравнению с обычным лечением<sup>1</sup>. Кроме того, высказывалось предположение, что сокращение продолжительности нелеченного психоза приводит к лучшему прогнозу в отношении дальнейшего течения болезни<sup>2</sup>. Следующим шагом в этом направлении стала идея вмешаться в процесс на еще более ранних этапах, обнаружив психоз на доклинической фазе «ультравысокого риска» (UHR), также известного как «высокий клинический риск» (CHR).

В течение последнего десятилетия обоснованность и клиническая применимость парадигмы CHR широко исследовались у индивидов, которые обратились за соответствующей помощью и были отобраны в клинических условиях как имеющие факторы риска<sup>3</sup>. В идентификации состояний

высокого риска и определении риска перехода в психоз парадигма CHR ориентируется на частоту и выраженность позитивных симптомов психоза<sup>3</sup>.

В ранних исследованиях сообщалось, что в психоз переходит до 40% состояний CHR, но этот показатель постоянно снижался по мере накопления данных и в последних мета-анализах оценки составляет менее половины от первоначально зарегистрированных уровней: 15% за усредненный период в 38 месяцев<sup>4</sup> или 4,7% за год. Такое значительное снижение показателя перехода в психоз может быть связано с эффектом разбавления, который в свою очередь происходит из повышенной осведомленности о субклинических психотических состояниях и более широкого охвата служб раннего вмешательства, из-за чего учащаются самостоятельные обращения пациентов и чаще ставится ложноположительный диагноз CHR в исследованиях более позднего периода.

После публикации наших критических статей о концепции CHR<sup>3,5</sup> начались интенсивные дебаты, участники которых разделились на ее сторонников<sup>6-8</sup>, противников<sup>9-12</sup> и высказывающих некатегоричные мнения<sup>13-16</sup>.

Параллельно с растущим интересом к пониманию ранних стадий психопатологии для раннего выявления и вмешательства в клинических условиях фенотип психотического расстройства широко изучался в общепопуляционных исследованиях.

Основные выводы этих популяционных эпидемиологических исследований следующие. Во-первых, субклинические позитивные психотические переживания (ПП) не так редки, как когда-то предполагалось, с показателями распространенности от 5 до 8%<sup>17</sup>. Во-вторых, ПП связаны по времени с потребностью в психиатрической помощи<sup>18</sup>, суицидальным поведением<sup>19,20</sup>, плохим функционированием<sup>21,22</sup>, снижением когнитивных способностей<sup>23</sup>, аффективной дисрегуляцией и множеством других психических расстройств; относятся сюда и расстройства психотического спектра, но возможный диагноз ими не ограничивается<sup>24-26</sup>. В этом смысле ПП в общей популяции, по-видимому, являются ценным клиническим маркером тяжести состояния, но не подразумевают диагностической специфичности.

За исключением перекрестного исследования эпидемиологического риска в Берне (BEAR), эти два направления исследований – клиническое и популяционное – еще только предстоит объединить. Особенно актуальным является вопрос о поведении людей с потребностью в помощи, который включен в концепцию CHR, но не в популяционные исследования ПП. Исследование BEAR продемонстрировало, что CHR является не частым, но клинически значимым состоянием, и у таких пациентов с большой вероятностью уже есть диагноз психического расстройства и признаки функциональной дезадаптации<sup>27</sup>. Кроме того, у индивидов с CHR исследуются те же этиологические факторы, что и для ПП в популяционных исследованиях, и для психотических расстройств в клинических выборках, что искусственно поддерживает концепцию этиологической преемственности среди расстройств психотического спектра.

Хотя результаты перекрестного исследования BEAR могут дать некоторое представление о характеристиках состояния CHR в эпидемиологически репрезентативной выборке, основная проблема прогрессирования психоза в рамках парадигмы CHR и перехода в психоз до настоящего времени не проверялась в лонгитудинальных исследованиях на независимой и общепопуляционной когорте.

В этом исследовании мы стремились исследовать понятия «риск» и «переход в психоз» в общей популяции и впервые оценить добавочную долю популяционного риска (ДДПР) заболеваемости клиническим психозом (пропорцию исхода в клинически значимый психоз, которая была бы исключена при устранении факторов риска) для предшествующих состояний риска психоза и диагнозов непсихотических психических расстройств по DSM-IV.

## МЕТОДЫ

### Учебная группа

Исследование психического здоровья и заболеваемости в Нидерландах-2 (NEMESIS-2) было разработано для изучения распространенности, частоты, течения и последствий психических расстройств среди населения Нидерландов. Исследование было одобрено Комитетом по медицинской этике для учреждений по охране психического здоровья, и в каждой волне от участников было получено письменное информированное согласие<sup>28,29</sup>.

Для обеспечения репрезентативности выборки в отношении возраста (от 18 до 65 лет), региона, а также плотности населения применялась многоступенчатая процедура рандомизации. Если участники не владели голландским языком, они исключались из исследования.

Когорта NEMESIS-2 включала четыре волны. Базовые данные (T0) оценивались с 2007 по 2009 г. и отслеживались на третьем (T1), шестом (T2) и девятом году (T3). В первой волне (T0) приняли участие 6646 участников (доля респондентов – 65,1%; средняя продолжительность интервью – 95 минут). Доля респондентов в волнах T1, T2 и T3 составила соответственно 80,4% (N=5303; средняя продолжительность интервью – 84 мин), 87,8% (N=4618; средняя продолжительность интервью: 83 мин) и 86,8% (N=4007; средняя продолжительность интервью – 102 мин)<sup>30</sup>.

К работе интервьюера привлекались участники без медицинского образования, но прошедшие специальное обучение. Применялось Композитное международное диагностическое интервью (CIDI) версии 3.0<sup>31,32</sup> и дополнительные опросники, интервью проходило при посещении на дому. Исходный показатель отражает частоту возникновения заболеваний на протяжении жизни; показатели T1, T2 и T3 – за 3-летний период. Учет социально-демографических характеристик подтвердил, что убыль показателей от T0 к T3 не была достоверно связана с наличием определенных психических расстройств 12-месячной длительности в момент их регистрации при T0<sup>33</sup>.

### Уровни риска психоза

В соответствии с концепцией высокого клинического риска<sup>3</sup> и прежними исследованиями на выборке NEMESIS-2<sup>34,35</sup>, уровни риска психоза определялись на основе степени выраженности позитивной психотической симптоматики, попыток обратиться за помощью, антипсихотического лечения, и в целом попадания в поле зрения служб, оказывающих помощь при психозах.

В каждый момент времени положительные психотические симптомы оценивались с помощью опросника с возможностью односложного ответа объемом в 20 пунктов, который основан на CIDI 1.1 и специально разработан для оценки психотических симптомов<sup>36,37</sup>, поскольку прежние исследования показали, что более ранние версии CIDI неадекватно фиксировали позитивную психотическую симптоматику. Положительные результаты (то есть положительный ответ по крайней мере на один из вопросов) оценивались повторно и подтверждались в ходе клинического интервью по телефону, которое проводилось обученными дипломированными психологами и обсуждалось с психиатром, обладающим достаточным клиническим опытом<sup>38</sup>; также участников спрашивали, обращались ли они за помощью в связи с этими симптомами. Получение рецептов на антипсихотические препараты и обращение к специализированным службам изучались с помощью адаптированной анкеты NEMESIS-1<sup>39</sup>.

В соответствии с уровнем риска психоза участники распределялись в одну из следующих непересекающихся категорий: референтная группа (без признаков психоза), низкий риск (присутствие одного позитивного психотического симптома, который не требовал обращения за помощью или лечения), умеренный риск (присутствие нескольких позитивных психотических симптомов, которые не требовали обращения за помощью или лечения), высокий риск (присутствие по крайней мере одного позитивного психотического симптома, который требовал обращения за помощью, но не антипсихотического лечения или госпитализации) или клинический психоз (присутствие по крайней мере одного позитивного психотического симптома, который требовал обращения за помощью, антипсихотического лечения и госпитализации). Первичным результатом исследования была категория клинического психоза, в качестве состояний риска рассматривались соответственно три перечисленных уровня.

## Ранее установленный диагноз психического расстройства по DSM-IV

Использовался опросник CIDI 3.0<sup>31</sup>, в каждой волне (диагноз за последние 3 года, так что оценка T1 охватывает период между T0 и T1; оценка T2 охватывает период от T1 до T2 и т. д.) оценивались следующие четыре психические расстройства по DSM-IV: расстройства настроения (большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, дистимия); тревожные расстройства (социофобия, специфическая фобия, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, агорафобия без панического расстройства); расстройства, связанные с употреблением алкоголя (злоупотребление алкоголем и зависимость); и расстройства, связанные с употреблением наркотиков (злоупотребление наркотиками и зависимость).

## Статистический анализ

Анализ проводился с использованием программы Stata версии 16.0. Участники с ранее установленным диагнозом психического (N=43, 0,7%) или биполярного расстройства I (N=73, 1,1%) были исключены из анализа в начале исследования.

Уровни риска психоза, заданные *a priori*, были подтверждены с использованием совокупных показателей экологической и генетической подверженности заболеванию шизофренией.

Приняв наши ранее подтвержденные оценки для расчета кумулятивной нагрузки окружающей среды в голландской когорте (GROUP)<sup>40</sup>, мы сгенерировали процедуру балльной оценки экспозом-факторов для шизофрении (ES-SCZ) путем суммирования взвешенных значений воздействия разных факторов окружающей среды, в том числе: употребление каннабиса, ухудшение слуха, рождение зимой, и пять аспектов неблагоприятного воздействия в детстве (сексуальное, физическое и психологическое насилие, эмоциональная депривация и запугивание). Анализ проводился с использованием дихотомического подхода к учету влияния окружающей среды: самый высокий квартиль, ES-SCZ>75%, считался пороговым уровнем для определения высокой уязвимости к внешним факторам при шизофрении, в соответствии с ранее выдвинутым определением (далее: ES-SCZ<sub>75</sub>)<sup>41</sup>.

Подтверждение уровня риска психоза с использованием полигенной оценки риска шизофрении (PRS-SCZ) выполнялось в генотипированной выборке (N=3104). Анализ проводился с использованием концепции молекулярно-генетического состояния риска, в соответствии с определением, приведенным в нашем предыдущем исследовании<sup>41</sup>: самый высокий квартиль PRS-SCZ>75% считался пороговым уровнем для определения высокой генетической уязвимости к шизофрении (далее: PRS-SCZ<sub>75</sub>).

Для анализа связи между уровнем риска психоза (в качестве контроля использовали данные группы «без риска») с ES-SCZ<sup>75</sup> и PRS-SCZ<sup>75</sup> использовались модели полиномиальной логистической регрессии с использованием команды MLOGIT. В соответствии с нашей предыдущей работой по NEMESIS-2, валидационный анализ уровней риска включал данные по всем четырем точкам оценки, таким образом несколько показателей отслеживались в лонгитюдном формате (от каждого участника были получены данные четырех наблюдений: T0, T1, T2 и T3). Чтобы скорректировать кластеризацию нескольких наблюдений на одной группе, использовалась опция CLUSTER, которая позволяет оценить надежность оценки стандартной ошибки в зависимости от кластера (SE).

Коэффициент относительного риска (KOP) для каждого уровня риска психоза при ES-SCZ<sub>75</sub> и PRS-SCZ<sub>75</sub> сравнива-

ли с использованием теста Вальда. Все процедуры анализа были скорректированы по полу, возрасту (как непрерывной величине) и образованию (один из четырех уровней: 1 – начальная школа, 2 – неполное среднее образование, 3 – высшее среднее образование, 4 – высшее профессиональное образование). Анализ PRS-SCZ<sub>75</sub> были дополнительно скорректированы с учетом стратификации населения с использованием первых трех основных компонентов.

Общие показатели заболеваемости с 95% ДИ для каждого уровня риска психоза на 100 000 человеко-лет оценивались у участников с по крайней мере одним последующим собеседованием. Для сравнения показателей заболеваемости у лиц старше 35 лет на момент начала исследования применялись двусторонние уточненные методы оценки значимости.

Для оценки скорректированных (по возрасту, полу и образованию) и многовариантных скорректированных коэффициентов риска (OR), а также 95% ДИ для ассоциации исхода в клинический психоз с изменяющимися во времени факторами предшествующих состояний риска психоза и диагнозов тревожных расстройств, расстройств настроения, и связанных со злоупотреблением алкоголем и употреблением наркотиков, использовали модель пропорциональных рисков Кокса, где в качестве временной шкалы был взят весь период исследования от T0 до T3.

Для обработки хвостов (handling ties) использовали метод Эфрона<sup>44</sup>. Чтобы учесть кластеризацию по нескольким наблюдениям внутри одной группы участников, применяли оценку Хубера-Уайта в программном пакете сэндвич (Huber-White sandwich estimator)<sup>43</sup>. Предположения о пропорциональных опасностях были подтверждены с использованием остатков Шенфельда и графиков  $-\ln(-\ln[\text{survival}])$ , также скорректированных для ковариат<sup>44</sup>. Потенциальное смещение из-за неизмеренных факторов оценивалось с использованием значения E, которое представляет собой минимальную выраженность ассоциации неизмеренного фактора одновременно с предпосылкой и результатом, чтобы свести на нет исследуемую взаимосвязь<sup>45</sup>.

Используя команду<sup>46</sup> PUNAFCC с опцией UNCONDITIONAL, которая учитывает изменчивость выборки ковариат, оценивали добавочную долю риска и ДДПР с 95% ДИ для каждого фактора риска. Исходя из предположения, что различные группы риска причинно связаны с исходом в клинически выраженный психоз, ДДПР показывает долю бремени клинического психоза, которую можно было бы предотвратить, если бы риск был устранен<sup>47</sup>. Двусторонний порог номинальной значимости был установлен при  $p=0,05$ .

**Таблица 1. Характеристики выборки (N = 5303 участника с по крайней мере одним последующим интервью)**

Возраст на момент T1 (лет, среднее $\pm$ CO)	47.7 $\pm$ 12.4
Пол (% женщин)	55.1
Образование на момент T1 (%)	
Начальная школа	4.3
Неполное среднее образование	25.9
Высшее среднее образование	32.6
Высшее профессиональное образование	37.2
Предшествующая психическая патология (% на момент T0)	
Низкий риск психоза	7.1
Умеренный риск психоза	4.2
Высокий риск психоза	3.7
Расстройства настроения	7.2
Тревожные расстройства	7.2
Употребление наркотиков	0.9
Злоупотребление алкоголем	3.5

Таблица 2. Подтверждение концепции уровня риска психоза									
	Контрольная группа («нет риска»)			Низкий риск психоза		Умеренный риск психоза		Высокий риск психоза	
	ОР	95% ДИ	<i>p</i>	$\chi^2$ Вальда	<i>p</i>	$\chi^2$ Вальда	<i>p</i>	$\chi^2$ Вальда	<i>p</i>
<b>ES-SCZ<sub>75</sub><sup>a</sup></b>									
Низкий риск психоза	1,44	1,22–1,69	<0,001	-	-	-	-	-	-
Умеренный риск психоза	2,06	1,63–2,61	<0,001	7,40	0,007	-	-	-	-
Высокий риск психоза	2,72	2,17–3,41	<0,001	23,15	<0,001	3,26	0,071	-	-
Клинический психоз	3,49	1,80–6,79	<0,001	6,52	0,011	2,17	0,141	0,53	0,469
<b>PRS-SCZ<sub>75</sub><sup>a,b</sup></b>									
Низкий риск психоза	0,85	0,66–1,10	0,217	-	-	-	-	-	-
Умеренный риск психоза	1,25	0,88–1,79	0,215	3,77	0,052	-	-	-	-
Высокий риск психоза	1,55	1,11–2,16	0,010	9,07	0,003	0,87	0,350	-	-
Клинический психоз	3,63	1,23–10,71	0,020	6,62	0,010	3,43	0,064	2,33	0,127

ОР – коэффициент относительного риска, ES-SCZ<sub>75</sub> – показатель экспозома для шизофрении (75%-ный порог), PRS-SCZ<sub>75</sub> – показатель полигенного риска для шизофрении (75% -ный порог); <sup>a</sup>с поправкой на возраст, пол и образование; <sup>b</sup>с учетом трех основных компонентов.

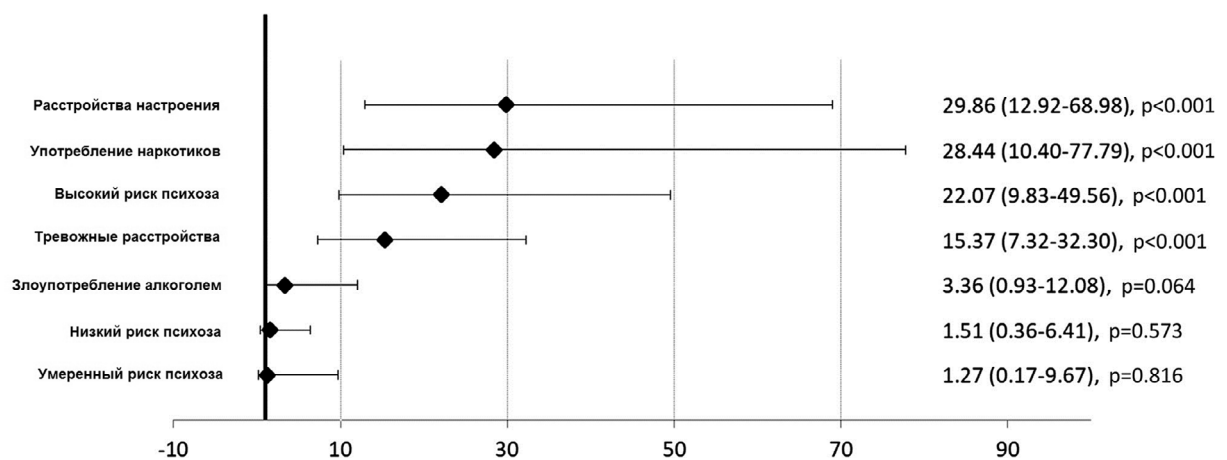


Рисунок 1. Отношения рисков (95% ДИ) заболеваемости клинически выраженным психозом в модели, учитывающей возраст, пол и образование

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Таблица 1 показывает демографические особенности и частоту предшествующих состояний риска психоза и диагнозов непсихотических расстройств (DSM-IV) (по данным на момент T0) у участников с по крайней мере одним последующим интервью (N=5303).

В Таблице 2 приводятся данные о подтверждении уровней риска развития психоза с использованием ES-SCZ<sub>75</sub> и PRS-SCZ<sub>75</sub>. По сравнению с референтной группой ES-SCZ<sub>75</sub> и PRS-SCZ<sub>75</sub> показали прогрессивно возрастающую связь с повышением уровня риска психоза, с КОР от 1,44 до 3,49 для ES-SCZ<sub>75</sub> и от 0,85 до 3,63 для PRS-SCZ<sub>75</sub>.

Для ES-SCZ<sub>75</sub> обнаружены значимые ассоциации с низким, средним и высоким уровнем риска психоза, а также манифестным психозом. У PRS-SCZ<sub>75</sub> обнаружены значимые ассоциации с высоким риском и клинически выраженным психозом, подтверждающие изначальное предположение. Дополнительные сравнения ES-SCZ<sub>75</sub> между разными уровнями выявили существенные различия в группе низкого риска по сравнению с умеренным, низкого риска по сравнению с высоким и низкого риска по сравнению с клинически выраженным психозом; в то время как сравнение PRS-SCZ<sub>75</sub> между разными уровнями показало существенные различия в группах низкого и высокого риска, а также низкого риска и клинически выраженного психоза.

Показатель заболеваемости клиническим психозом составил 63,0 на 100 000 человеко-лет (95% ДИ: 42,9–92,6), с сопоставимыми показателями для лиц в возрасте до 35 лет

(50,1 на 100 000 человеко-лет, 95% ДИ: 20,9–120,5) и старше 35 лет (67,1 на 100 000 человеко-лет, 95% ДИ: 43,8–103,0; коэффициент заболеваемости = 1,34, 95% ДИ: 0,49–4,55, *p*=0,58).

На Рисунках 1 и 2 показаны ОР для разных уровней риска психоза и пациентов, имеющих диагноз непсихотического расстройства. Ранее установленные диагнозы расстройств настроения, тревожных расстройств и состояний, связанных с употреблением наркотиков, показали повышенный риск заболеваемости клиническим психозом, сопоставимый с группой высокого риска психоза; в модели учитывался возраст, пол и уровень образования. В скорректированной модели с несколькими переменными первоначальные диагнозы расстройств настроения (ОР=10,67, 95% ДИ: 3,12–36,49), состояния высокого риска психоза (ОР=7,86, 95% ДИ: 2,76–22,42) и расстройств, связанных с употреблением наркотиков (ОР=5,33, 95% ДИ: 1,61–17,64), были связаны с повышенным риском заболеваемости клиническим психозом.

Е-значения для ассоциации между заболеваемостью клиническим психозом и предшествующим диагнозом / состоянием риска составили 20,8 для расстройств настроения, 15,2 для высокого риска психоза, 10,1 для состояний, связанных с употреблением наркотиков, 5,1 для низкого риска психоза, 4,3 для тревожных расстройств, 3,4 для расстройств, связанных с употреблением алкоголя, и 2,4 для умеренного риска психоза.

На Рисунках 3 и 4 показаны ДДПР для разных уровней риска психоза и диагнозов непсихотических расстройств.

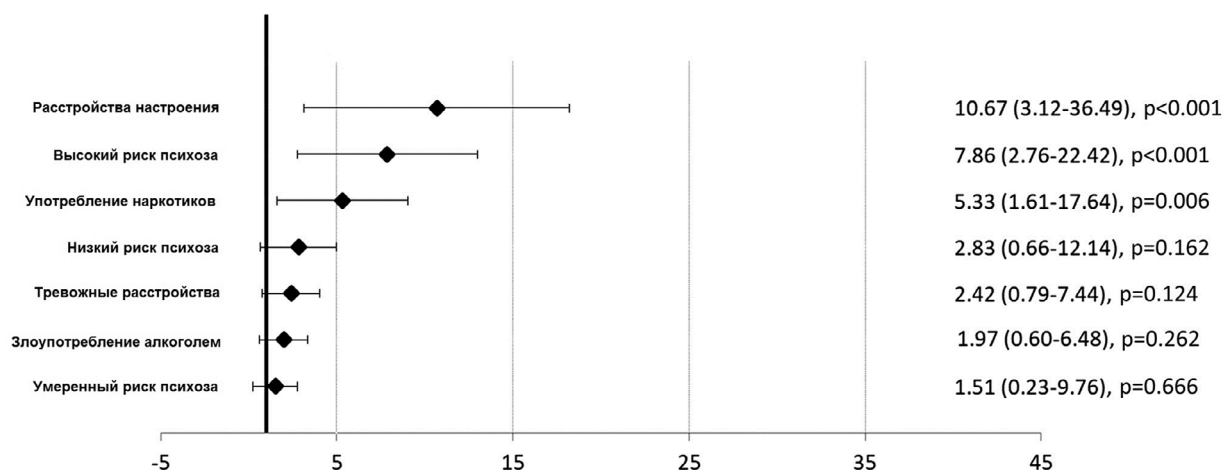


Рисунок 2. Отношения рисков (95% ДИ) заболеваемости клиническим психозом в скорректированной мультипараметрической модели

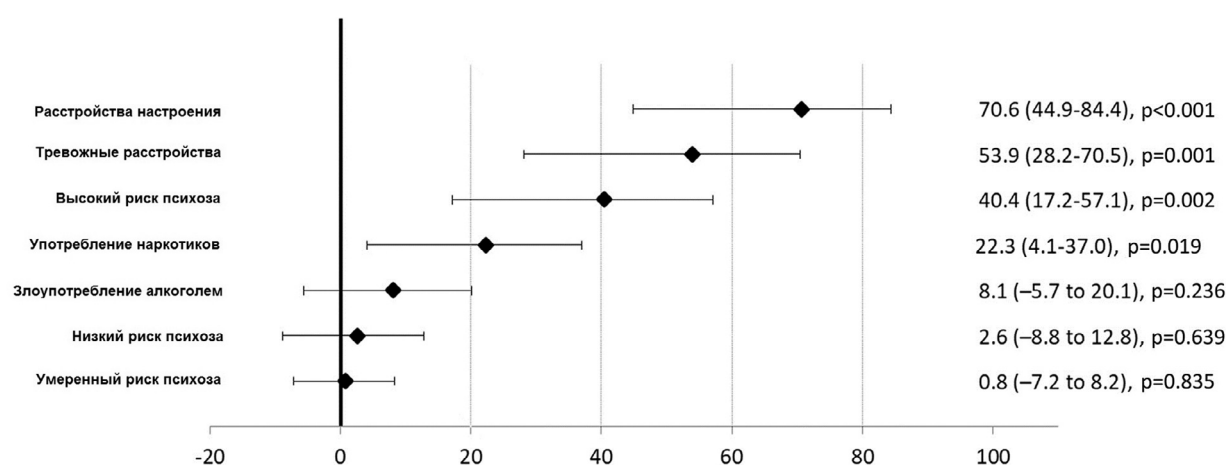


Рисунок 3. Добавочная доля популяционного риска (95% ДИ) заболеваемости клиническим психозом в модели, учитывающей возраст, пола и образование

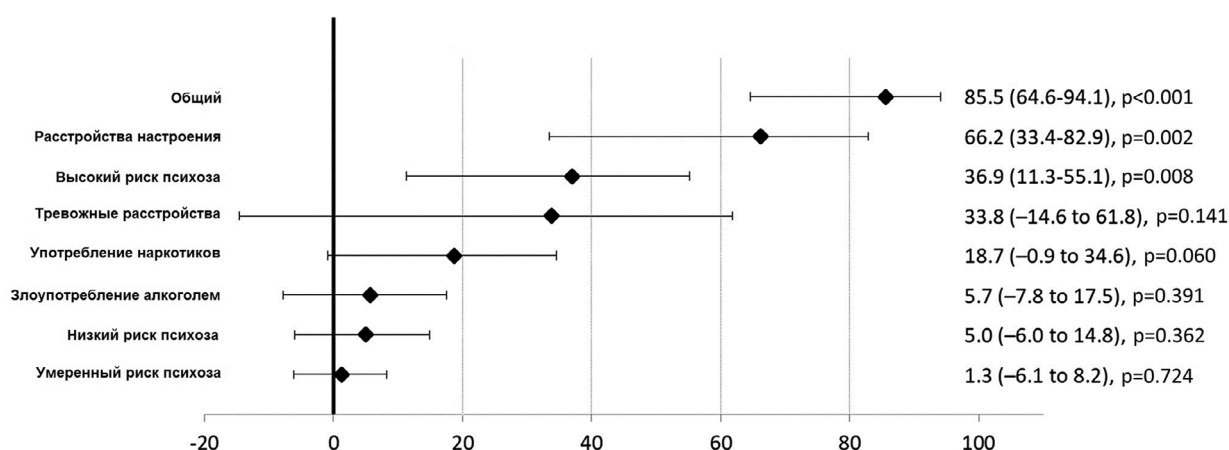


Рисунок 4. Добавочная доля популяционного риска (95% ДИ) заболеваемости клиническим психозом в скорректированной мультипараметрической модели

Оценка ДДПР в скорректированной модели с несколькими переменными показала, что 85,5% (95% СІ: 64,6–94,1) заболеваемости клиническим психозом можно было бы избежать, если бы были предотвращены все состояния риска психоза и непсихотические психические расстройства. Наиболее важными факторами были расстройства настроения (ДДПР = 66,2, ДИ 95%: 33,4–82,9), состояние высокого риска психоза (ДДПР = 36,9, ДИ 95%: 11,3–55,1) и расстройства, связанные с употреблением наркотиков (ДДПР = 18,7, 95% ДИ: от -0,9 до 34,6).

Кроме того, мы оценили ДДПР для субпопуляции с высоким риском психоза. Этот отдельно взятый анализ показал, что 87,3% (95% ДИ: 63,7–95,5) заболеваемости клиническим психозом можно было бы избежать, предотвратив состояние высокого риска психоза, при сохранении других возможных психопатологических расстройств; в то же время совокупный ДДПР для диагнозов непсихотических расстройств по DSM был 71,8% (95% ДИ: 33,6–88,0), при сохранении других факторов в неизменном виде.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основными результатами настоящей работы, первого популяционного исследования лонгитюдального риска клинического психоза в зависимости от предшествующих состояний риска психоза и диагноза непсихотических психических расстройств по DSM-IV, можно назвать следующие положения: а) по данным мультипараметрического анализа, предшествующие психические расстройства, а именно расстройства настроения, состояния высокого риска психоза и расстройства, связанные с употреблением наркотиков, обуславливают до 85,5% исходов в клинически выраженный психоз и вносят независимый вклад в формирование итогового риска клинического психоза; б) значительное уменьшение взаимно скорректированных ОР в мультипараметрической модели показывает важность дополнительного исследования коморбидных состояний. Эти выводы имеют важные последствия для общественного здравоохранения, в первую очередь – стратегий раннего вмешательства для профилактики психотических расстройств.

В окончательном варианте расчетной модели ДДПР для каждого психического расстройства оказалась значительно ниже, чем по оценкам отдельных моделей для каждого из них; все они были скорректированы только по возрасту, полу и образованию. Существенные различия в оценках между моделями приводят к выводу, что более точные оценки ДДПР можно получить, учитывая возможность коморбидной патологии.

В целом мы получили достаточно высокие уровни ДДПР, за исключением группы низкого и умеренного риска психоза, а также страдающих расстройствами, связанными с употреблением алкоголя, – в этих случаях ДДПР была незначительной. Ранее поставленный диагноз аффективного расстройства был тесно связан с исходом в клинический психоз и, соответственно, имел самый высокий показатель ДДПР; следом шли состояния высокого клинического риска психоза, тревожные расстройства и расстройства, связанные с употреблением наркотиков. Кроме общего снижения уровня ДДПР, в окончательной модели оказался незначимым (но заслуживающим внимания) показатель ДДПР для тревожных расстройств.

С точки зрения общественного здравоохранения данные о 10-кратном увеличении риска клинического психоза у пациентов с расстройствами настроения подчеркивают важность проблемы профилактики аффективных расстройств для снижения бремени психоза среди населения.

Учитывая, что непсихотические расстройства широко распространены среди людей с CHR и могут влиять на отдаленный прогноз<sup>48-50</sup>, мы оценили риск, связанный с этими расстройствами, в субпопуляции участников с высоким риском психоза. Совместный ДДПР для всех непсихотических психических расстройств заслуживает внимания, но все еще ниже, чем индивидуальный ДДПР для состояния высокого риска психоза, прочие показатели в этой подгруппе такие же, как в общем анализе.

ДДПР для группы высокого риска психоза был сравнительно низким, хотя если оценивать эту группу отдельно, даже с учетом коморбидной патологии, вклад CHR достаточно высок. Тревожные расстройства, наоборот, имели высокий показатель ДДПР, но не ОР. Это несоответствие между ДДПР и ОР можно понять, исходя из определения ДДПР: этот показатель учитывает не только связь между исходом и фактором риска, но и распространенность фактора риска среди населения.

С этой точки зрения рассматривать CHR в выборке, где у участников заведомо есть много факторов риска, кажется эффективной стратегией лишь на первый взгляд. Но если стратегия раннего вмешательства будет нацелена только на состояния высокого риска, она не добьется значительного

снижения бремени психотических расстройств среди населения, потому что само состояние высокого клинического риска встречается редко<sup>27</sup>. При этом психиатрическая служба потратит множество усилий на то, чтобы эти редкие случаи выявить. Наши данные предоставляют эмпирические доказательства «парадокса профилактики» и отражают нашу обеспокоенность по поводу эффективности и экономической целесообразности целевых программ раннего вмешательства в отношении CHR на популяционном уровне<sup>3,5</sup>.

Для изучения ДДПР различных психических расстройств по отношению к исходу в клинически выраженный психоз и более точной ее оценки, мы использовали мультипараметрическое моделирование<sup>51</sup>. Основным преимуществом данного исследования является крупная и репрезентативная популяционная когорта, данные по которой собирались в четыре волны на протяжении 9 лет. Полученные частота исходов в клинический психоз и точная распространенность состояний высокого риска психоза сопоставимы с оценками, приведенными в литературе<sup>27,52</sup>, что помогло нам обосновать предложенный подход к стратификации риска психоза в этой группе населения, на основе наших прежних работ по расчету совокупного вклада средовых и генетических факторов уязвимости к шизофрении. Тем не менее в последующих исследованиях погрешность измерений могла бы быть сведена к минимуму путем более подробной клинической оценки и изъятия данных из нескольких источников, включая электронные медицинские карты. Наконец, высокие значения E (20,8 для расстройств настроения, 15,2 для психозов с высоким риском, 10,1 для расстройств, связанных с употреблением наркотиков) показывают, что вероятность влияния не учтенного конфаундера на текущие значимые результаты крайне мала. Однако учитывая наблюдательный характер исследования, следует избегать уверенных суждений о причинности.

Наши результаты впервые представляют эмпирические доказательства предположения, что комплексная стратегия профилактики, охватывающая более широкие слои психической патологии, может быть более эффективна для профилактики психотических расстройств, чем нынешний подход, ориентированный на психоз. Оптимальной для улучшения психического здоровья населения, в том числе профилактики психоза, была бы система помощи, которая допускает и приветствует обращение даже при низком уровне психического неблагополучия и легкодоступна для населения, в противоположность тенденции к разбиению психиатрической помощи в мелкие конкурирующие службы<sup>53</sup>.

### *Благодарности*

*S. Guloksuz и L.-K. Price внесли одинаковый вклад в данную работу.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Correll CU, Galling B, Pawar A et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 555-65.
2. Srihari VH, Shah J, Keshavan MS. Is early intervention for psychosis feasible and effective? *Psychiatr Clin North Am* 2012; 35: 613-31.
3. van Os J, Guloksuz S. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry* 2017; 16: 200-6.
4. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Cappucciati M et al. The dark side of the moon: meta-analytical impact of recruitment strategies on risk enrichment in the clinical high risk state for psychosis. *Schizophr Bull* 2015; 42: 732-43.
5. Guloksuz S, van Os J. Need for evidence-based early intervention programmes: a public health perspective. *Evid Based Ment Health* 2018; 21: 128-30.
6. Yung AR, Wood SJ, Malla A et al. The reality of at risk mental state services: a response to recent criticisms. *Psychol Med* (in press).

7. McHugh MJ, McGorry P, Yuen H et al. The ultra-high-risk for psychosis groups: evidence to maintain the status quo. *Schizophr Res* 2018; 195: 543-8.
8. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Gaebel W et al. Psychosis-risk criteria in the general population: frequent misinterpretations and current evidence. *World Psychiatry* 2018; 17: 107-8.
9. Perez J, Jones PB. Breaking the web: life beyond the at-risk mental state for psychosis. *Psychol Med* (in press).
10. Raballo A, Poletti M, Carpenter WT. Rethinking the psychosis threshold in clinical high risk. *Schizophr Bull* 2019; 45: 1-2.
11. Moritz S, Gawe da L, Heinz A et al. Four reasons why early detection centers for psychosis should be renamed and their treatment targets reconsidered: we should not catastrophize a future we can neither reliably predict nor change. *Psychol Med* 2019; 49: 2134-40.
12. Ajnakina O, David AS, Murray RM. 'At risk mental state' clinics for psychosis – an idea whose time has come – and gone! *Psychol Med* 2019; 49: 529-34.
13. Nelson B, Amminger GP, McGorry PD. Recent meta-analyses in the clinical high risk for psychosis population: clinical interpretation of findings and suggestions for future research. *Front Psychiatry* 2018; 9: 502.
14. McGorry PD, Mei C. Ultra-high-risk paradigm: lessons learnt and new directions. *Evid Based Ment Health* 2018; 21: 131-3.
15. Fusar-Poli P. The hype cycle of the clinical high risk state for psychosis: the need of a refined approach. *Schizophr Bull* 2018; 44: 250-3.
16. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R et al. Beyond the "at risk mental state" concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry* 2018; 17: 133-42.
17. Linscott R, 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.
18. Hanssen M, Bak M, Bijl R et al. The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. *Br J Clin Psychol* 2005; 44: 181-91.
19. Bromet EJ, Nock MK, Saha S et al. Association between psychotic experiences and subsequent suicidal thoughts and behaviors: a cross-national analysis from the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 1136-44.
20. Yates K, Lång U, Cederlöf M et al. Association of psychotic experiences with subsequent risk of suicidal ideation, suicide attempts, and suicide deaths: a systematic review and meta-analysis of longitudinal population studies. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 180-9.
21. Oh H, Koyanagi A, Kelleher I et al. Psychotic experiences and disability: findings from the Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys. *Schizophr Res* 2018; 193: 343-7.
22. Rössler W, Riecher-Rössler A, Angst J et al. Psychotic experiences in the general population: a twenty-year prospective community study. *Schizophr Res* 2007; 92: 1-14.
23. Fonville L, Cohen Kadosh K, Drakesmith M et al. Psychotic experiences, working memory, and the developing brain: a multimodal neuroimaging study. *Cereb Cortex* 2015; 25: 4828-38.
24. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A et al. The bidirectional associations between psychotic experiences and DSM-IV mental disorders. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 997-1006.
25. Kirli U, Binbay T, Drukker M et al. DSM outcomes of psychotic experiences and associated risk factors: 6-year follow-up study in a community-based sample. *Psychol Med* 2019; 49: 1346-56.
26. Kelleher I, Keeley H, Corcoran P et al. Clinicopathological significance of psychotic experiences in non-psychotic young people: evidence from four population-based studies. *Br J Psychiatry* 2012; 201: 26-32.
27. Schultze-Lutter F, Michel C, Ruhrmann S et al. Prevalence and clinical relevance of interview-assessed psychosis-risk symptoms in the young adult community. *Psychol Med* 2018; 48: 1167-78.
28. de Graaf R, ten Have M, van Dorsselaer S. The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2 (NEMESIS-2): design and methods. *Int J Methods Psychiatr Res* 2010; 19: 125-41.
29. de Graaf R, ten Have M, van Gool C et al. Prevalence of mental disorders and trends from 1996 to 2009. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; 47: 203-13.
30. de Graaf R, Van Dorsselaer S, Tuithof M et al. Sociodemographic and psychiatric predictors of attrition in the third wave of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2 (NEMESIS-2). *Compr Psychiatry* 2013; 54: 1131-9.
31. de Graaf R, Ormel J, Ten Have M et al. Mental disorders and service use in The Netherlands. Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). New York: Cambridge University Press, 2008.
32. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. Sampling and methods of the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109: 8-20.
33. Nuyen J, Tuithof M, de Graaf R et al. The bidirectional relationship between loneliness and common mental disorders in adults: findings from a longitudinal population-based cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* (in press).
34. Radhakrishnan R, Guloksuz S, Ten Have M et al. Interaction between environmental and familial affective risk impacts psychosis admixture in states of affective dysregulation. *Psychol Med* 2019; 49: 1879-89.
35. Reininghaus U, Rauschenberg C, ten Have M et al. Reasoning bias, working memory performance and a transdiagnostic phenotype of affective disturbances and psychotic experiences in the general population. *Psychol Med* 2019; 49: 1799-809.
36. 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.
37. Pries L-K, Guloksuz S, ten Have M et al. Evidence that environmental and familial risks for psychosis additively impact a multidimensional subthreshold psychosis syndrome. *Schizophr Bull* 2018; 44: 710-9.
38. Bak M, Myin-Germeys I, Hanssen M et al. When does experience of psychosis result in a need for care? A prospective general population study. *Schizophr Bull* 2003; 29: 349-58.
39. Bijl RV, Ravelli A. Psychiatric morbidity, service use, and need for care in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Am J Public Health* 2000; 90: 602-7.
40. Pries LK, Lage-Castellanos A, Delepaul P et al. Estimating exposome score for schizophrenia using predictive modeling approach in two independent samples: the results from the EUGEI study. *Schizophr Bull* 2019; 45: 960-5.
41. Guloksuz S, Pries LK, Delepaul P et al. Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: results from the EUGEI study. *World Psychiatry* 2019; 18: 173-82.
42. Efron B. The efficiency of Cox's likelihood function for censored data. *J Am Stat Assoc* 1977; 72: 557-65.
43. Lin DY, Wei L-J. The robust inference for the Cox proportional hazards model. *J Am Stat Assoc* 1989; 84: 1074-8.
44. Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika* 1982; 69: 239-41.
45. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity analysis in observational research: introducing the E-value. *Ann Intern Med* 2017; 167: 268-74.
46. Newson RB. Attributable and unattributable risks and fractions and other scenario comparisons. *Stata J* 2013; 13: 672-98.
47. Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health* 1998; 88: 15-9.
48. Albert U, Tomassi S, Maina G et al. Prevalence of non-psychotic disorders in ultra-high risk individuals and transition to psychosis: a systematic review. *Psychiatry Res* 2018; 270: 1-12.
49. Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L et al. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr Bull* 2012; 40: 120-31.
50. Addington J, Piskulic D, Liu L et al. Comorbid diagnoses for youth at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Res* 2017; 190: 90-5.
51. Tanuseputro P, Perez R, Rosella L et al. Improving the estimation of the burden of risk factors: an illustrative comparison of methods to measure smoking-attributable mortality. *Popul Health Metr* 2015; 13: 5.
52. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB et al. International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2019; 4: e229-44.
53. van Os J, Guloksuz S, Vijn TW et al. The evidence-based group-level symptom-reduction model as the organizing principle for mental health care: time for change? *World Psychiatry* 2019; 18: 88-96.

DOI:10.1002/wps.20755