

Клиническая характеристика пациента с первичным психозом, направленная на персонализацию ведения

Mario Maj¹, Jim van Os^{2,4}, Marc De Hert^{5,6}, Wolfgang Gaebel⁷, Silvana Galderisi¹, Michael F. Green^{8,9}, Sinan Guloksuz^{3,10}, Philip D. Harvey¹¹, Peter B. Jones¹², Dolores Malaspina¹³, Patrick McGorry^{14,15}, Jouko Miettunen^{16,17}, Robin M. Murray⁴, Keith H. Nuechterlein¹⁸, Victor Peralta¹⁹, Graham Thornicroft²⁰, Ruud van Winkel^{3,6,21}, Joseph Ventura⁸

¹Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy; ²Department of Psychiatry, Brain Centre Rudolf Magnus, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ³Department of Psychiatry and Neuropsychology, School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands; ⁴Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ⁵University Psychiatric Centre KU Leuven, Kortenberg, Belgium; ⁶Antwerp Health Law and Ethics Chair, University of Antwerp, Antwerp, Belgium; ⁷Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty, Heinrich-Heine University Düsseldorf, LVR-Klinikum Düsseldorf, and WHO Collaborating Center on Quality Assurance and Empowerment in Mental Health, Düsseldorf, Germany; ⁸Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, University of California, Los Angeles, CA, USA; ⁹Department of Veterans Affairs, Desert Pacific Mental Illness Research, Education, and Clinical Center, Los Angeles, CA, USA; ¹⁰Department of Psychiatry, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA; ¹¹Division of Psychology, Department of Psychiatry, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA; ¹²Department of Psychiatry, University of Cambridge and Cambridgeshire & Peterborough NHS Foundation Trust, Cambridge, UK; ¹³Department of Psychiatry and Neuroscience, Ichan Medical School at Mount Sinai, New York, NY, USA; ¹⁴Orygen, Parkville, VIC, Australia; ¹⁵Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia; ¹⁶Centre for Life Course Health Research, University of Oulu, Oulu, Finland; ¹⁷Medical Research Center Oulu, Oulu University Hospital and University of Oulu, Oulu, Finland; ¹⁸Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, Geffen School of Medicine, and Department of Psychology, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; ¹⁹Mental Health Department, Servicio Navarro de Salud, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Pamplona, Spain; ²⁰Centre for Global Mental Health and Centre for Implementation Science, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ²¹University Psychiatric Center KU Leuven, Leuven, Belgium

Перевод: Сулова Ж.В. (Москва)

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

Maj M, Os J, De Hert M et al. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. *World Psychiatry*. 2021; 20(1): 4-33. DOI:10.1002/wps.20809

Резюме

На сегодняшний день во всем мире ведение пациентов с первичными психозами зачастую осуществляется очень стереотипно. Практически всегда назначаются антипсихотические препараты, при этом обычно предпочтение отдается антипсихотикам второго поколения в сравнении с препаратами первого поколения. В подавляющем большинстве стран когнитивно-поведенческая терапия используется редко, хотя имеются данные в пользу ее эффективности. Часто применяются психосоциальные вмешательства, особенно в случаях хронических расстройств, однако обоснованность таких вмешательств зачастую не подтверждена в исследованиях. Основанные на доказательных данных семейные вмешательства и поддерживаемые программы трудоустройства редко находят применение в повседневной практике. Несмотря на то, что, по общему мнению, пациенты с первичными психозами имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, надлежащие меры по решению этой проблемы принимаются нечасто. Идею о том, что ведение пациента с первичным психозом должно быть персонализированным, поддерживает абсолютное большинство врачей, но, как правило, в клинических условиях данный персонализированный подход отсутствует или применяется неадекватно. Хотя многие психиатрические службы позиционируют себя как «ориентированные на выздоровление», в стандартной практике акцент на расширении прав и возможностей, личности, смыслах и жизнестойкости делается не так уж часто. Целью данной работы является рассмотрение сложившейся ситуации. Подробно описываются те основные факторы (домены), которые должны быть приняты во внимание при характеристике конкретного пациента с первичным психозом с целью персонализации ведения такого пациента. В них входят позитивные и негативные измерения симптомов, другие элементы психопатологии, начало и течение расстройства, нейро- и социальные когниции, индикаторы нейроразвития, социальное функционирование, качество жизни и неудовлетворенные потребности, клиническая стадия, предшествующие и сопутствующие психиатрические состояния, сопутствующие соматические заболевания, семейная история, акушерские осложнения, раннее или недавнее воздействие факторов внешней среды, защитные факторы и жизнестойкость, а также интернализованная стигматизация. Для каждого домена имеются доступные инструменты оценки, которые могут быть рассмотрены для применения в клинической практике и включены в стандартизированный инструментальный для принятия решений. Приветствуется такое ведение первичных психозов, при котором будут приниматься во внимание все доступные модальности лечения с доказанной эффективностью, которые затем будут отобраны и адаптированы под конкретного пациента на основании клинической характеристики с учетом потребностей пациента, касающихся трудоустройства, жилья, ухода за собой, социальных связей и образования, а также с фокусом на личности, смыслах и жизнестойкости.

Ключевые слова: Первичный психоз, шизофрения, персонализация лечения, психосоциальные вмешательства, выздоровление, позитивное измерение, негативное измерение, нейрокогниции, социальные когниции, социальное функционирование, предшествующие психические расстройства, сопутствующие психиатрические состояния, сопутствующие соматические заболевания, семейная история, акушерские осложнения, воздействие факторов внешней среды, защитные факторы, жизнестойкость, практические потребности, интернализованная стигматизация.

Первичные психозы представляют собой неоднородную группу психических расстройств, которые: а) характеризуются бредом и/или галлюцинациями, наряду с другими клиническими проявлениями, такими как дезорганизация мышления, грубо дезорганизованная или патологическая

моторная активность и негативные симптомы (например, аффективное уплощение, алогия, асоциальность, ангедония или аволиция); б) не вызваны воздействием на центральную нервную систему психоактивных веществ или лекарственных средств и не являются следствием других за-

болеваний (например, опухоли мозга или аутоиммунных заболеваний) или расстройства настроения (депрессии или мании).

Действующие системы классификаций болезней, DSM-5¹ и МКБ-11², содержат несколько категорий, соответствующих приведенному выше определению, но ни перечень данных категорий, ни их определения не являются единообразными в двух системах.

В DSM-5 первичные психозы включают в себя шизофрению, шизофреноформное расстройство, кратковременное психотическое расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, «другое уточненное расстройство шизофренического спектра и другое психотическое расстройство» и «неуточненное расстройство шизофренического спектра и другое психотическое расстройство». В МКБ-11 первичные психозы (выражение «первичные психотические расстройства» широко используется в данной системе) включают шизофрению, острое и транзиторное психотические расстройства, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство и «другое первичное психотическое расстройство».

В DSM-5 определение шизофрении требует «наличия постоянных признаков нарушений по крайней мере в течение 6 мес», при этом данное требование отсутствует в МКБ-11 (определено лишь, что «симптомы должны проявляться большую часть времени в течение 1 мес или дольше»). Как следствие, категория шизофреноформного расстройства из DSM-5 (характеризующегося продолжительностью расстройства по крайней мере в течение 1 мес, но не дольше 6 мес) не представлена в МКБ-11. Людям, имеющим диагноз шизофреноформного расстройства согласно DSM-5, будет поставлен диагноз шизофрении на основании МКБ-11.

Помимо этого, социальная дисфункция является неотъемлемой частью диагностических критериев для шизофрении по DSM-5 («на протяжении значительной части времени с момента начала нарушений уровень функционирования в одной или нескольких основных сферах, таких как работа, межличностные отношения или уход за собой, значительно ниже того уровня, который существовал до начала проявления нарушений»)¹, в то время как данный элемент отсутствует в определении по МКБ-11. В подразделе «дополнительные признаки» раздела МКБ-11, посвященного шизофрении, в действительности указано, что «дистресс и ухудшение психосоциального функционирования не являются необходимыми критериями для диагноза шизофрении»².

Симптоматологические критерии диагноза шизофрении как по DSM-5, так и по МКБ-11 включают в себя бред, галлюцинации, негативные симптомы, дезорганизованное мышление и грубо дезорганизованное поведение. Впрочем, МКБ-11 также предусматривает «переживания влияния, пассивности или контроля» (отнесены к категории бреда в DSM-5) и «психомоторные нарушения» (входят в категорию «грубо дезорганизованное или кататоническое поведение» в DSM-5).

Определение шизоаффективного расстройства достаточно сильно различается в двух диагностических системах. Фактически критерий длительности («бред или галлюцинации в течение 2 нед и более при отсутствии большого эпизода расстройства настроения (депрессии или мании) на протяжении всей жизни с расстройством») отсутствует в МКБ-11, а данное расстройство определяется лишь на основании одновременного соответствия диагностическим критериям шизофрении и эпизода расстройства настроения в течение как минимум 1 мес. Таким образом, у ряда пациентов будет диагностировано шизоаффективное расстройство в соответствии с МКБ-11, но не DSM-5.

Имеются также существенные различия между определением кратковременного психотического расстройства по

DSM-5 и характеристиками острого и транзиторного психических расстройств по МКБ-11. В частности, в определении последних, в отличие от первого, не входит наличие негативных симптомов, а необходима продолжительность симптомов по DSM-5 должна составлять «менее 1 мес», в то время как она «не превышает 3 мес» по МКБ-11. Помимо этого, требование о «стремительном изменении симптомов как по их природе, так и по интенсивности изо дня в день или даже на протяжении одного дня» представлено в определении по МКБ-11, но не включено в критерии по DSM-5.

Также ввиду упомянутых выше различий, которые уже существовали в предыдущих редакциях двух диагностических систем, отсутствует представление о распространенности первичных психотических расстройств среди людей как в общей популяции, так и в условиях лечебных учреждений. Можно с уверенностью говорить о том, что и в исследованиях, и в клинической практике основной упор делается на шизофрению. К примеру, исследование, посвященное нарушениям нейрокогнитивного функционирования, было проведено почти исключительно на пациентах с диагнозом шизофрении, установленном согласно DSM-III и позднее³, и его результаты могут быть не применимы ко всем пациентам с диагнозом шизофрении согласно МКБ-11 или к пациентам с диагнозом «другое первичное психотическое расстройство» по МКБ-11.

С другой стороны, осознание того, что термин «шизофрения» традиционно ассоциирован с представлением о неблагоприятном исходе и приобрел уничижительный оттенок в повседневном языке⁴, вынуждает многих врачей и ученых использовать термин «психоз» в качестве синонима для шизофрении или эквивалента термину «первичный психоз». Это порождает путаницу в данном вопросе, к примеру, отвлекая внимание от необходимости дифференциации между первичными психозами и психозами, вызванными употреблением психоактивных веществ.

Стоит отметить, что одно из немногих имеющихся в данной области комплексных популяционных эпидемиологических исследований (опиравшееся на критерии DSM-IV, которые очень близки к критериям DSM-5)⁵ выявило уровень распространенности в течение жизни всех первичных психотических расстройств в 1,94%, в то время как для шизофрении этот показатель составил 0,87% (то есть, согласно данному исследованию, шизофрения составляет лишь 43,8% от всех случаев первичных психотических расстройств). Для шизоаффективного расстройства уровень распространенности в течение жизни составил 0,32%, для шизофреноформного расстройства – 0,07%, для бредового расстройства – 0,18%, для кратковременного психотического расстройства – 0,05%, а для неуточненных психотических расстройств – 0,59%. Уровень распространенности в течение жизни для аффективных психозов был равен 0,59%, для психотического расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, – 0,42%, для психотического расстройства, вызванного общим заболеванием, – 0,21% (то есть шизофрения составляет лишь 26,9% от всех случаев психотических расстройств)⁵.

Сегодняшний подход к шизофрении (или «психозу») в стандартной клинической практике по всему миру зачастую весьма стереотипен. Практически всегда назначаются антипсихотические препараты, при этом обычно предпочтение отдается антипсихотикам второго поколения в сравнении с препаратами первого поколения⁶. В подавляющем большинстве стран когнитивно-поведенческая терапия используется редко, хотя имеются данные в пользу ее эффективности⁷. Часто применяются психосоциальные вмешательства, особенно в отношении пациентов с хроническими расстройствами, однако обоснованность таких вмешательств зачастую не подтверждена в исследованиях⁸.

Основанные на доказательных данных семейные вмешательства⁹ и поддерживаемые программы трудоустройства¹⁰ редко находят применение в повседневной практике. В настоящее время широко поддерживается мнение о том, что пациенты с шизофренией (или «психозом») имеют повышенный риск развития серьезных соматических заболеваний, а также что их ожидаемая продолжительность жизни резко сокращена, однако надлежащие меры по решению этой проблемы (в качестве составной части плана ведения пациента) принимаются нечасто¹¹.

Идея о том, что ведение пациента с шизофренией (или «психозом») должно быть персонализированным, поддерживается абсолютным большинством врачей, но не все осознают, что это требует всесторонней оценки состояния пациента за пределами диагноза как такового, и в итоге в клинических условиях по всему миру персонализированный подход к ведению пациентов, как правило, отсутствует или применяется неадекватно¹².

Наконец, хотя многие психиатрические службы позиционируют себя как «ориентированные на выздоровление», на практике среда, способствующая повышению жизнестойкости у пациентов, обеспечивается редко, а акцент на навыках, которые людям с первичными психозами необходимо освоить для того, чтобы иметь возможность жить полноценной жизнью, несмотря на хронические ограниченные возможности здоровья, делается не так уж часто¹³.

Данная работа, которая выходит параллельно с похожей работой, посвященной депрессии¹⁴, призвана рассмотреть ситуацию, которую мы только что описали. Ее главные цели: а) повысить осведомленность о необходимости персонализированного ведения пациентов с первичным психозом, принимая во внимание все доступные модальности лечения, эффективность которых подтверждается доказательными данными; б) поспособствовать определению основных факторов (доменов), которые должны быть приняты во внимание при характеристике каждого отдельного пациента с первичным психозом, с целью персонализации ведения такого пациента (см. Таблицу 1); в) оказать содействие в подборе доступных инструментов оценки, которые могут быть рассмотрены для применения в клинической практике уже сегодня и могли бы войти в комплексный набор методов, подлежащих дальнейшей проверке в крупных наблюдательных исследованиях, с целью простимулировать разработку стандартизированного инструментария для принятия решений¹⁵; и г) поощрить клиническую практику, ориентированную на выздоровление пациентов и основанную на доказательных данных.

Исходя из изложенного выше, на протяжении всей работы мы будем использовать выражение «первичный психоз», кроме тех случаев, когда рассматриваемые научные данные касаются конкретно пациентов с шизофренией, диагностированной согласно DSM-III и позднее.

Мы в полной мере осознаем, что предпринимаются активные усилия для выявления биологических показателей или маркеров, которые могли бы помочь в персонализации планов ведения пациентов с первичным психозом. Тем не менее поскольку никакие из этих показателей или маркеров пока не готовы для применения в клинической практике, мы не будем рассматривать их в настоящей работе. С другой стороны, мы убеждены, что системная характеристика пациентов с первичным психозом может оказаться полезной для биологических исследований, так как, скорее всего, она поспособствует выявлению более однородных подтипов в рамках данной группы расстройств.

ПОЗИТИВНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ

Концептуализация позитивного измерения как ядра первичного психоза непрерывно развивалась на протяжении по-

Таблица 1. Основные факторы (домены), которые должны быть приняты во внимание при клинической характеристике пациента с диагнозом первичного психоза

1. Позитивное измерение
2. Негативное измерение
3. Другие психопатологические компоненты
4. Начало и течение
5. Нейрокогниции
6. Социальные когниции
7. Индикаторы нейроразвития
8. Социальное функционирование, качество жизни и неудовлетворенные потребности
9. Клиническая стадия
10. Предшествующие и сопутствующие психиатрические состояния
11. Сопутствующие соматические заболевания
12. Семейная история
13. Акушерские осложнения
14. Ранние воздействия факторов внешней среды
15. Недавние воздействия факторов внешней среды
16. Защитные факторы/Жизнестойкость
17. Интернализованная стигматизация

следних четырех десятилетий. Согласно общему мнению, это измерение включает в себя бред (устойчивые ложные убеждения, основанные на некорректных предположениях об окружающей действительности, которые стойко сохраняются, несмотря на очевидные свидетельства об обратном, и не разделяются другими людьми из схожего культурного контекста) и галлюцинации (воспринимаемые переживания с ощущением ясности и эффекта как от истинного восприятия, однако при отсутствии внешней стимуляции соответствующих органов чувств). Иные симптомы – например, дезорганизованное мышление (будет рассмотрено в другом разделе работы) и расстройства самовосприятия – иногда также рассматриваются как часть этого измерения.

Расстройства самовосприятия – это искаженные восприятия себя как субъекта чьего-либо личного опыта или агента чьих-либо действий¹⁶. По мнению некоторых авторов, они составляют «ядерный гештальт» шизофрении¹⁷. Имеются эмпирические данные в пользу обоснованности и значимости расстройств самовосприятия, полученные в исследованиях на базе Оценки аномального собственного опыта (*Examination of Anomalous Self-Experience – EASE*)¹⁸: показатели EASE завышены у людей с диагнозом шизофрении по сравнению с теми, у кого диагностированы другие психические расстройства¹⁹. Отмечалось, что аномальный собственный опыт относится к числу наиболее частых симптомов продормальной фазы первичного психоза, а также было выявлено, что показатели Опросника психотического аномального собственного опыта (*Inventory of Psychotic-Like Anomalous Self-Experiences – IPASE*)^{20,21}, основанного на самоотчете инструмента оценки минимальных расстройств самовосприятия, коррелируют с субклиническими позитивными симптомами, измеренными на основании Комплексной оценки психических состояний, связанных с повышенным риском (*Comprehensive Assessment of At Risk Mental States – CAARMS*)²², и Опроса оценки психотического опыта (*Community Assessment of Psychic Experiences – CAPE*)²³.

В МКБ-11² (но не в DSM-5¹) «переживания влияния, пассивности или контроля» рассматриваются в качестве отдельных от бреда симптомов. Если эти переживания выражаются в форме бреда, то должно быть зафиксировано как наличие этих переживаний, так и наличие бреда.

МКБ-11 и DSM-5 предусматривают размерную оценку позитивных симптомов за пределами классификации на ка-

тегории. МКБ-11 дает врачам возможность определять тяжесть позитивной симптоматики у пациентов с первичным психозом, используя классификатор симптомов с диапазоном показателей от «0 – отсутствует» до «3 – присутствует, тяжелый» на основании жалоб пациента или оценки стороннего наблюдателя за последнюю неделю. Этот классификатор охватывает галлюцинации, бред, дезорганизованное мышление и поведение, переживания влияния, пассивности и контроля, суммируя показатели по ним, что позволяет судить о тяжести позитивного измерения. МКБ-11 также позволяет указывать степень тяжести для каждого из данных четырех симптомов. DSM-5 предусматривает измерения симптомов психоза, которые включают в себя галлюцинации, бред и дезорганизованную речь (каждый оценивается по 5-балльной шкале). Эти инструменты позволяют улучшить принятие решений в клинической практике за пределами диагностических категорий и дают возможность мониторинга течения и исходов расстройств.

Позитивная субшкала Шкалы позитивных и негативных синдромов (*Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS*)²⁴ – наиболее широко используемый инструмент оценки позитивной симптоматики. PANSS позволяет врачам оценивать тяжесть каждого из семи позитивных симптомов (бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинации, возбуждение, грандиозность, подозрительность/идеи преследования и враждебность) по семибалльной шкале от «1 – симптом полностью отсутствует» до «7 – крайне тяжелый симптом». Для оценки используется информация, полученная в ходе клинической беседы и, если доступно, из других источников (например, от членов семьи). Имеются многочисленные данные, подтверждающие достаточную надежность, обоснованность и чувствительность шкалы PANSS²⁵, переведенной на несколько языков. Впрочем, шкала содержит элементы, которые не являются однозначной частью позитивного измерения первичного психоза (например, враждебность и возбуждение).

PANSS-6²⁶, сокращенный вариант PANSS, зачастую более удобный для применения в стандартной клинической практике, включает в себя субшкалу с тремя элементами, относящимися к позитивному измерению первичного психоза: бред, галлюцинации и концептуальную дезорганизацию.

При всем многообразии инструментов и систем классификации, врачам следует принимать во внимание различные источники информации при оценке позитивных симптомов при первичном психозе (к примеру, самоотчеты, клинические наблюдения, информацию, полученную от медицинского персонала или членов семьи). Особенно важно интегрировать все эти источники, если необходима информация о продолжительных периодах времени (например, при оценке того, подпадает ли человек под критерий в 6 мес длительности для шизофрении в соответствии с DSM-5).

В зависимости от стадии болезни, люди с первичным психозом обычно бывают в состоянии достоверно сообщать о позитивной симптоматике²⁷. Оценка данных симптомов может быть затруднена у пациентов с недостаточным инсайтом, при этом может помочь метод «Сократических вопросов»²⁸, разновидность конструктивного аргументированного диалога, основанного на вопросах и ответах, призванных стимулировать критическое мышление и выявить идеи и глубинные убеждения.

Выявление позитивных симптомов приводит к незамедлительным последствиям для комплексного плана ведения пациента. С фармакологической точки зрения людям с острой позитивной симптоматикой настоятельно рекомендовано лечение антипсихотическими препаратами. Хотя разные антипсихотики могут различаться между собой по эффективности в отношении позитивных симптомов²⁹, эти различия не являются достаточно четкими для того, чтобы вли-

ять на выбор врача в каждом индивидуальном случае, и выбор обычно базируется главным образом на озабоченности возможными побочными эффектами. Оценка тяжести позитивных симптомов с течением времени с использованием одного из рассмотренных выше инструментов является критически важной для мониторинга их развития, а в случае появления резистентности к лечению³⁰ – для назначения клозапина.

Пациентам с диагнозом шизофрении рекомендуется поддерживающее лечение антипсихотиками (к примеру, длительное лечение минимальной эффективной дозой пероральных или пролонгированных форм антипсихотиков) для предотвращения рецидива³¹, хотя нет единого мнения по поводу продолжительности такого лечения^{32,33} в силу нехватки рандомизированных контролируемых исследований в отношении периода за пределами второго года после первого психотического эпизода.

В особенности на острых стадиях, для которых характерны сниженная критика, вызванная бредом утрата контроля над реальностью и трудности совладания с повседневной жизнью, позитивные симптомы могут потребовать госпитализации пациента. В каждом случае необходим внимательный мониторинг позитивной симптоматики и соответствующая корректировка медикаментозного лечения и режима пребывания в стационаре, и в основе этого должен быть основанный на доказательных данных, индивидуальный подход к лечению человека с ориентацией на его личность и уважение прав.

КПТ, в дополнение к лечению антипсихотиками, может способствовать дальнейшим улучшениям в позитивной симптоматике у людей с первичным психозом⁷. Учет типа и тяжести позитивных симптомов критически важен для надлежащего выбора психотерапевтического подхода, например, если присутствует дезорганизованное мышление³⁴. Имеются также эффективные психотерапевтические вмешательства в отношении отдельных позитивных симптомов (когнитивная терапия для «командных» галлюцинаций)³⁵. Семейные вмешательства, включая обучение жизни с заболеванием и кризисные вмешательства, могут снизить уровень дистресса и нагрузки, связанных с позитивными симптомами при первичном психозе⁹.

Отмечается, что позитивные симптомы бывают ассоциированы с когнитивными искажениями, которые могут быть затронуты в ходе психообразования и стать мишенью терапии в КПТ. Опросник когнитивных искажений при психозе (*Cognitive Biases Questionnaire for psychosis – CBQP*)³⁶ охватывает пять специфических когнитивных искажений: поспешные выводы (принятие уверенных решений на основании малого количества подтверждающих данных), заблуждение о намеренности (интерпретация событий или поведения других как намеренных, умышленных), катастрофизация (ожидание наихудшего сценария), эмоциональное рассуждение и дихотомичное (например, «черно-белое») мышление.

НЕГАТИВНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ

Негативные симптомы издавна считаются центральным аспектом первичного психоза, в частности шизофрении^{37,38}, и необходимость их лечения все чаще признается в качестве важнейшей и при этом не удовлетворяемой потребности. Они играют ключевую роль в функциональных исходах расстройства^{39,40} и вносят большой вклад в ту нагрузку, которой оказываются подвергнуты люди, затронутые психическим расстройством, их родственники и общество⁴¹. К сожалению, на сегодняшний день большинство имеющихся видов лечения продемонстрировали ограниченную эффективность в отношении этих симптомов, особенно если они имеют первичный и устойчивый характер.

В соответствии с последними исследованиями и мнениями экспертов⁴¹⁻⁴⁴, негативные симптомы подразделяются на пять категорий, известных как пять «А»: аффективное уплощение, алогия, асоциальность, ангедония и аволиция.

Аффективное уплощение, чаще именуемое уплощенным аффектом, представляет собой ослабление выраженности эмоций и реакций на события. Оно оценивается в ходе клинической беседы путем наблюдения за спонтанными или реактивными изменениями в выражении лица и интонациях, а также за выразительностью жестикюляции. При оценке уплощенного аффекта врачам следует избегать достаточно распространенной ошибки, а именно – склонности принимать во внимание субъективные ощущения сокращения эмоционального диапазона или общее снижение спонтанной двигательной активности, так как эти аспекты являются неспецифическими и более характерны для депрессии.

Алогия – это уменьшение количества произносимых слов и объема информации, выдаваемой спонтанно при ответе на вопрос. Человек с алогией выдает очень краткие реплики, буквально несколько слов, точно необходимых для ответа. Бедность содержания речи при нормальном количестве произносимых слов не относится к структуре алогии, но является частью дезорганизованного измерения.

Асоциальность – это сокращение социальных взаимодействий и инициативы из-за безразличия или отсутствия потребности в них. Врачу необходимо исследовать как поведенческий аспект (например, сокращение числа межличностных отношений), так и снижение интереса к социальным связям.

Ангедония следует характеризовать через два аспекта: консумматорный или антиципирующий. Первый представляет собой снижение уровня переживаемого удовольствия во время приятных занятий. Второй подразумевает снижение предвосхищения (антиципации) удовольствия в отношении предстоящих приятных занятий.

Аволиция, также именуемая амотивацией или апатией, означает слабую вовлеченность в любую деятельность из-за отсутствия интереса и мотивации. Важно, чтобы наблюдатель оценивал как поведение, так и переживаемый опыт. Врач может сделать уверенный вывод о наличии аволиции, когда в своем поведении человек демонстрирует слабую вовлеченность в деятельность, и при этом он не ощущает ее нехватки для себя или потребности принимать в ней участие.

С клинической точки зрения важно различать первичные и вторичные негативные симптомы. В настоящий момент такое различие представляет собой серьезную проблему. Идеи, которые будут приведены ниже, могут помочь врачам в этом.

Первичные негативные симптомы являются следствием патофизиологического процесса, лежащего в основе психоза. Они часто сохраняются на разных стадиях расстройства⁴⁵ и не показывают значительных улучшений по итогам большинства из доступных на сегодняшний день видов лечения. В единственном непосредственном исследовании, подтвердившем преимущества лечения первичных негативных симптомов антипсихотическими препаратами, сравнивались карипразин и рisperидон, и была выявлена большая эффективность первого препарата⁴⁶. Впрочем, данное исследование спонсировалось производителем, и полученные результаты пока не были воспроизведены в независимых исследованиях. Результаты исследований эффективности препаратов с механизмами действия, отличными от антагонизма к D₂ или частичного агонизма к D₂/D₃ (например, глутаматергических или дофаминовых агонистов), остаются противоречивыми⁴¹.

Когда проявления и симптомы, напоминающие негативную симптоматику, вызваны другими аспектами расстрой-

ства, в частности позитивными симптомами, депрессией, экстрапирамидными нарушениями, седацией, средовой депривацией или употреблением психоактивных веществ, их относят к вторичным негативным симптомам. В этом случае может произойти их улучшение, если правильно определить вызвавшие их факторы и провести соответствующее лечение.

Если негативные симптомы являются вторичными по отношению к позитивным симптомам, пациенты могут неохотно разговаривать и взаимодействовать с теми, кто их обследует. Они (или другие люди) могут сообщать об асоциальном поведении из-за бреда преследования и/или о трудностях в инициировании и поддержании целенаправленной активности из-за охваченности бредовым мышлением или патологическими убеждениями. Если это так, то врачам следует начать лечение позитивных симптомов с целью их уменьшения, используя адекватные дозы антипсихотиков, работая над улучшением приверженности лечению, и назначить клозапин в случае, если лечение по крайней мере двумя другими антипсихотиками не дало результата. Если лечение приводит к улучшению в психотической симптоматике, в негативных симптомах также часто наступает улучшение.

Депрессия также может быть первопричиной вторичных негативных симптомов, таких как сокращение спектра эмоциональных реакций, оскудение речи, отказ от социальных контактов, ангедония и отсутствие мотивации. Одновременное присутствие тоски, чувства вины и суицидальных мыслей или попыток дает серьезные основания предполагать, что причиной этих проявлений является депрессия. В данном случае следует отдавать предпочтение лечению антипсихотиками второго поколения по сравнению с препаратами первого поколения, которые могут привести к ухудшению депрессии, а также рассмотреть возможность лечения антидепрессантами.

Побочные эффекты антипсихотических препаратов, в частности высоких доз антипсихотиков первого поколения, также могут вызывать вторичные негативные симптомы: так, акинезия или брадикинезия могут привести к уменьшению эмоциональной выразительности и амотивации из-за ограничения дофаминергической трансмиссии. Наличие других экстрапирамидных побочных эффектов (тремора или ригидности, постуральной неустойчивости) может подтверждать эту интерпретацию и указывать на необходимость уменьшения дозы или смены класса антипсихотика (например, замены препаратов первого поколения на второе поколение или на частичные агонисты D₂/D₃).

В отношении нефармакологических вмешательств при негативной симптоматике имеются предварительные данные о благоприятных эффектах от тренинга социальных навыков, КПТ и когнитивного тренинга. В частности, есть доказательства большей эффективности тренинга социальных навыков в сравнении с обычным лечением и активными компараторами^{47,48}. Данные в поддержку КПТ являются более слабыми, и необходимы исследования на больших выборках пациентов с тяжелой негативной симптоматикой, базирующиеся на подходах КПТ, специально предусмотренных для этого вида симптомов^{47,49}. Когнитивный тренинг, который изначально был предназначен для лечения когнитивных дисфункций, вероятно, также имеет небольшие или средние благоприятные эффекты в отношении негативных симптомов⁵⁰. Впрочем, когнитивные дисфункции и негативные симптомы в определенной степени перекрывают друг друга, и достаточно трудно сделать ясные выводы об эффективности данного вида вмешательств для негативных симптомов.

Имеющиеся данные также позволяют предположить, что высокочастотная транскраниальная магнитная стимуляция (*repetitive transcranial magnetic stimulation – rTMS*) левой

префронтальной области, предположительно, может быть эффективным видом лечения для пациентов с негативными симптомами, которые не удалось улучшить при помощи других вмешательств⁵¹.

Актуальность рассмотренных выше нефармакологических видов лечения применительно к первичным и устойчивым негативным симптомам должна быть изучена в контролируемых исследованиях.

Наиболее широко используемые инструменты оценки негативной симптоматики – это PANSS²⁴ и Шкала оценки негативных симптомов (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms – SANS*)⁵². Однако использование этих инструментов сопряжено с проблемами ввиду неуместного включения в них симптомов, не имеющих отношения к негативному измерению (например, трудностей с абстрактным мышлением и стереотипного мышления в PANSS).

Два новейших инструмента, Краткая шкала негативных симптомов (*Brief Negative Symptom Scale – BNSS*)⁵³ и Комплексная оценка негативных симптомов (*Comprehensive Assessment of Negative Symptoms – CAINS*)⁵⁴, все чаще используются в исследованиях, но, к сожалению, их применимость в клинической практике пока еще ограничена. Ни одна из шкал не содержит неподходящих элементов; обе фокусируются на внутреннем опыте в дополнение к поведенческим аспектам, а также позволяют оценивать как антиципирующий, так и консумматорный аспекты при ангедонии. Перед работой с обоими инструментами рекомендуется тренинг, который можно пройти онлайн.

BNSS состоит из 13 пунктов, охватывающих пять категорий: уплощенный аффект, алогию, асоциальность, ангедонию и аволицию. Шкала показала превосходный уровень межэкспертной и ретестовой надежности и высокую внутрениндивидуальную согласованность⁵³. CAINS также состоит из 13 пунктов и имеет две субшкалы с умеренной корреляцией: экспрессии и мотивации/удовольствия. Первая имеет связь с самостоятельностью жизни и семейным функционированием, а вторая относится ко всем аспектам функционирования. Была отмечена межэкспертная и ретестовая надежность данного инструмента⁵⁴.

Врачи часто заявляют о потребности в инструменте, который специально предназначен для клинической оценки и отнимал бы меньше времени, чем BNSS (около 20 мин) или CAINS (около 35 мин). К сожалению, на сегодняшний день нет доступного инструмента, позволяющего проводить точную и вместе с этим не столь затратную по времени оценку негативных симптомов.

ДРУГИЕ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ

Помимо позитивных и негативных симптомов, другие психопатологические компоненты первичного психоза включают в себя дезорганизацию, моторные нарушения, симптомы, связанные с настроением, и недостаточный инсайт.

Дезорганизационный компонент первичного психоза охватывает позитивные расстройства формального мышления (дезорганизацию мышления), эксцентричное поведение и неадекватный аффект. В сетевом анализе дезорганизация была определена в качестве самого центрального и имеющего наибольшее количество связей аспекта психотических расстройств⁵⁵. Она тесно связана с нейрокогнитивными и является связующим звеном между когнитивными траекториями⁵⁶, хотя эта связь может быть обусловлена понятийным перекрытием с нейропсихологическими конструктами, такими как абстрагирование и внимание. Расстройства формального мышления, по всей видимости, являются теми психотическими симптомами, чей вклад в повседневное функционирование наиболее значим⁵⁷.

Имеется нехватка специфических инструментов для измерения различных субкомпонентов дезорганизации, хотя данные о них с достаточной надежностью можно почерпнуть из шкал широкого диапазона, таких как Всесторонняя оценка симптомов и истории (*Comprehensive Assessment of Symptoms and History – CASH*)⁵⁸ и Руководство по оценке и документированию психопатологии (*Manual for Assessment and Documentation of Psychopathology – AMDP*)⁵⁹. Расстройства формального мышления, ключевые в манифестации дезорганизации, могут быть достоверно оценены при помощи субшкалы позитивного расстройства формального мышления CASH и, более подробно, при помощи Шкалы оценки мышления, языка и коммуникации (*Thought, Language and Communication – TLC*)⁶⁰.

Симптомы дезорганизации имеют свойство перемежаться с позитивными симптомами во время острых психотических эпизодов и с негативными симптомами – при хронической шизофрении. Не существует специфического фармакологического лечения для этих симптомов, хотя они хорошо откликаются на лечение антипсихотиками во время острой фазы первичного психоза. На хронических стадиях с симптомами дезорганизации, вероятно, лучше работать в рамках программ психосоциальной реабилитации, хотя контролируемые исследования по этому вопросу отсутствуют.

Моторные нарушения представляют из себя широкий спектр манифестаций, обычно подразделяемых на две перекрывающиеся друг друга субкатегории: кататонию и экстрапиримидные симптомы (ЭПС). ЭПС чаще связывают с побочными эффектами от антипсихотиков; тем не менее они также могут быть исходной составляющей первичного психоза, так называемые спонтанные ЭПС, обусловленные базовой патофизиологией расстройства. Спонтанные ЭПС наблюдаются у 15–25% пациентов с расстройствами шизофренического спектра, не получавших медикаментозного лечения; соответственно, было бы полезным оценить моторные нарушения до и после начала лечения антипсихотиками, чтобы разграничить их первичную или вторичную природу. Впрочем, такая дифференциация может быть сложной задачей даже для опытных клиницистов. На сегодняшний день в отношении моторных проявлений у пациентов, получающих антипсихотики, принято считать, что они являются результатом взаимодействия между лечением и связанными с болезнью факторами⁶¹.

Моторные проявления достаточно слабо отражены в диагностических инструментах для психозов; таким образом, необходимо прибегать к специфическим инструментам. Применительно к кататонии для рутинного применения рекомендована Шкала оценки кататонии Буша-Фрэнсиса (*Bush-Francis Catatonia Rating Scale*)⁶², так как она обладает обоснованностью, надежностью и проста в применении. В отношении дискинезии и паркинсонизма наиболее часто используемыми инструментами являются Шкала оценки аномальных непроизвольных движений (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)⁶³ и Шкала Симпсона-Ангуса (*Simpson-Angus Scale*)⁶⁴ соответственно. Шкала святого Ханса для оценки экстрапиримидных синдромов (*The St. Hans Rating Scale for Extrapyramidal Syndromes*)⁶⁵ всесторонне рассматривает все ЭПС, включая дискинезию, паркинсонизм, акатизию и дистонию.

Острая и тяжелая кататония лучше всего купируется с помощью электросудорожной терапии, хотя менее тяжелые симптомы кататонии могут давать отклик на бензодиазепины или антипсихотики второго поколения. ЭПС, однозначно вызванные медикаментами, лечатся путем снижения доз или замены антипсихотических препаратов, особенно если речь идет о пациентах, принимающих антипсихотики первого поколения. В этом смысле клозапин и кветиапин относятся к антипсихотикам второго поколения с наимень-

шим риском возникновения неврологических побочных эффектов⁶⁶.

Выраженные симптомы, связанные с настроением, обнаруживаются примерно в 30% случаев первичного психоза во время первого эпизода, и их распространенность с учетом уровней настроения в течение всей жизни достигает 70%⁶⁷.

Частой диагностической проблемой при остром эпизоде является дифференциация между расстройствами настроения с психотическими проявлениями и первичным психозом⁶⁸. В этих случаях крайне желательно оценивать временные тенденции взаимосвязи между психотическими и аффективными синдромами, а также использовать специфические шкалы оценки настроения, не включающие в себя психотические симптомы. Шкала Калгари для депрессии при шизофрении (*The Calgary Depression Scale for Schizophrenia*)⁶⁹ – наилучший вариант для оценки депрессии в контексте психотических симптомов. К сожалению, похожих инструментов не существует для мании, поскольку все имеющиеся шкалы оценок для мании в той или иной степени включают в себя также и психотические симптомы. Субшкалой мании CASH⁵⁸ можно пользоваться достаточно уверенно. Важность симптомов, связанных с настроением, для выработки плана ведения пациента с первичным психозом еще будет затронута в данной работе.

Недостаточный инсайт – характерная черта первичного психоза, объединяющая в себе три во многом перекрывающихся друг друга субкомпонента: осознание симптомов, осознание болезни и приверженность лечению. Слабый инсайт тесно связан с искажением реальности и симптомами дезорганизации; сохранная когнитивная способность и депрессивные симптомы, напротив, ассоциированы с более благополучным инсайтом. Слабый инсайт имеет важное значение с точки зрения клиники и ведения пациента, так как ассоциирован с рядом взаимосвязанных факторов, таких как большая длительность нелеченного психоза, низкая приверженность лечению и агрессивность, в совокупности приводящих к неблагоприятным исходам⁷⁰.

Стандартный инструмент для оценки клинического инсайта – Шкала оценки осознания психического расстройства (*Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder*)⁷¹. Использование этой шкалы, тем не менее, может быть слишком затратным по времени для стандартной клинической практики. Альтернативой является использование трех пунктов AMDP⁵⁹, охватывающих описанные выше аспекты инсайта.

Недавно было проведено разграничение между клиническим инсайтом и когнитивным инсайтом – под последним понимается гибкость человека по отношению к собственным убеждениям, суждениям и опыту. Основанная на самоотчете Шкала когнитивного инсайта Бека (*Beck Cognitive Insight Scale*)⁷² позволяет исследовать два субкомпонента когнитивного инсайта: самоуверенность (чрезмерную уверенность в достоверности собственных убеждений) и саморефлексивность (способность и желание занимать наблюдательную позицию по отношению к собственным ментальным процессам и рассматривать альтернативные объяснения). Два этих различных, но взаимосвязанных аспекта когнитивного инсайта при психозе, по всей видимости, по-разному связаны с клиническим инсайтом, симптомами и функционированием.

Во время острого эпизода улучшение в инсайте перемежается с улучшениями в психотической симптоматике. Тем не менее у значительной части людей с хронической шизофренией недостаточность инсайта может создавать серьезную проблему для терапии. Часто рекомендуется КПТ, сфокусированная на инсайте, хотя данные о ее эффективности противоречивы. Метакогнитивная терапия рефлексии и инсайта (*Metacognitive reflection and insight*

therapy – MERIT), личная психотерапия, нацеленная на повышение способности к рефлексии у людей, переживших тяжелое психическое расстройство, с целью помочь им сформировать многогранное и комплексное восприятие себя и других, предлагается в качестве альтернативы⁷⁰.

Депрессивные симптомы при сохранном инсайте ассоциированы с повышенным риском суицида у пациентов с первичным психозом. Молодой возраст, мужской пол, высокий уровень образования, предыдущие попытки суицида, выраженные галлюцинации и бред, семейная история суицида и сопутствующее злоупотребление психоактивными веществами также имеют позитивную связь с суицидом в дальнейшем, при этом единственным надежным защитным фактором остается предоставление эффективного лечения и приверженность ему⁷³. Колумбийская шкала оценки тяжести суицида (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*)⁷⁴ является валидированным инструментом оценки суицидального риска, при этом ее применение требует специальной подготовки, которую можно пройти онлайн.

Нарушения сна, в частности бессонница, часто встречаются у людей с первичным психозом⁷⁵ и могут оказывать существенное влияние на качество их жизни⁷⁶. Присутствие этих нарушений должно быть проверено при клинической характеристике каждого отдельного пациента, так как они могут быть проработаны в рамках КПТ и учтены при подборе антипсихотических препаратов. Помимо этого, отмечалось, что у данных пациентов чаще встречается обструктивное апноэ сна по сравнению с общей популяцией, что может быть связано с дозами антипсихотических препаратов⁷⁷.

НАЧАЛО И ТЕЧЕНИЕ

Начало первичного психоза обычно приходится на подростковый возраст или раннюю взрослость⁷⁸. В среднем мужчинам расстройство обычно диагностируется в позднем подростковом возрасте или в начале третьего десятилетия жизни, а женщинам – в конце третьего – начале четвертого десятилетия.

Начало первичного психоза следует дифференцировать от проявления преморбидных изменений в когнитивной сфере, моторном функционировании и социальной адаптации. Ретроспективные исследования говорят о том, что первые изменения часто включают в себя аффективную и негативную симптоматику, которая появляется за годы до постановки диагноза. Позитивные симптомы возникают позднее и обычно являются поводом для обращения в психиатрические службы. Индикаторы ограниченных возможностей социальной жизни появляются за 2–4 года до начала психоза. Употребление каннабиса ассоциировано с более ранним началом расстройства.

Начало может рассматриваться в качестве трехстадийного процесса, состоящего из: а) продромальной стадии, на которой период неспецифического «неблагополучия» предшествует «недиагностическим» симптомам в форме нарушений в сферах восприятия, убеждений, когнитивного функционирования, аффективной и поведенческой сферах; б) первого проявления психотических симптомов; и в) нарастания характерных симптомов, приводящих к постановке определенного диагноза. Продромальная стадия может отсутствовать или не проявляться у некоторых пациентов.

Ноттингемская система оценки начала психоза (*Nottingham Onset Schedule – NOS*) представляет собой структурированное интервью и систему оценок начала психоза, определяемого как время между первыми изменениями в психическом состоянии и поведении и проявлением психотических симптомов⁷⁹. К другим инструментам подобной оценки начала психоза относятся CASH⁵⁸ и Опросник начала симптомов при шизофрении (*Symptom Onset in Schizophrenia – SOS*)⁸⁰.

Международное пилотное исследование шизофрении⁸¹ классифицировало виды начала расстройства на три группы: а) острое (психотические симптомы проявляются в течение нескольких часов, 1 нед или 1 мес с момента первых заметных изменений в поведении); б) постепенное (психотические симптомы проявляются в период от одного до 6 мес с момента первых заметных изменений в поведении); и в) скрытое (психотические симптомы проявляются постепенно в период от 6 мес и дольше с момента первых заметных изменений в поведении). Есть некоторые данные о том, что скрытое начало ассоциировано с более неблагоприятными исходами, а острое – с более благоприятными.

Течение первичного психоза после его начала бывает очень разным как у одного и того же пациента, так и у разных. Имеется широкий круг возможных вариантов течения, от полного выздоровления до непрерывной психопатологии без ремиссий, сопровождающейся изменениями в когнитивной сфере и ограниченными возможностями социальной жизни. Между этими крайностями располагается значительное число пациентов с множественными эпизодами психоза, перемежающимися с частичной ремиссией⁸². В среднем применительно к синдрому первичного психоза пациенты с диагнозом шизофрении имеют наиболее неблагоприятные исходы, а пациенты с шизоаффективным расстройством занимают промежуточную позицию между пациентами с шизофренией и аффективным психозом⁸³. Пациенты, которым была диагностирована шизофрения на основании расширенного определения, обычно имеют более благоприятные исходы, чем те, диагноз которых базируется на более узком определении шизофрении (начиная с DSM-III и позднее).

Система жизненных схем (*Life Chart Schedule*)⁸⁴ была разработана для оценки течения психотического расстройства по четырем ключевым доменам (симптомы, лечение, повседневная жизнь и работа) за несколько периодов времени. Тип течения может быть определен как эпизодический (отсутствуют эпизоды длительностью более 6 мес), непрерывный (отсутствуют ремиссии длительностью более 6 мес), не эпизодический и не непрерывный и не психотический в данный момент времени. Тип ремиссии может быть определен как «преимущественно полная», «преимущественно неполная» и «смешанная». Оценка «обычной тяжести симптомов» введена для фиксации симптоматического уровня у пациента в течение большей части периода наблюдения. Оценки симптомов могут быть следующими: «тяжелый», «умеренной тяжести», «легкой тяжести» и «выздоровление». Также оценивается время, проведенное в состоянии психоза, как и суицидальные действия и случаи агрессивного поведения. Дается и оценка тому, имели ли место явные проявления негативных симптомов за период наблюдения. Помимо этого, жизненные схемы позволяют оценить долю времени, проведенного в статусе безработного (время, проведенное в учреждениях здравоохранения, не учитывается; студенты очных форм обучения и домохозяйки приравниваются к работающим), времени самостоятельного проживания, пребывания в стационаре, в местах лишения свободы или без определенного места жительства. Дополнительно к этому учитываются все изменения в ходе лечения (госпитализация, прием антипсихотических препаратов, другие вмешательства).

Для конкретного пациента, имеющего конкретную длительность расстройства, оценка его предыдущего течения имеет важное значение, так как это позволяет сформулировать гипотезы об эффективности лечения для различных аспектов исходов на текущий момент времени. Первые пять лет болезни считаются «критическими» в силу гипотезы о том, что рано начатое активное лечение может оказать воздействие на более позднее течение синдрома. После

первого эпизода около 90% пациентов переживут ремиссию симптомов. Тем не менее спустя пять лет 80% пациентов перенесут один или более рецидив. После каждого нового эпизода у небольшой части пациентов разовьется непрерывное течение расстройства, проявляющееся смесью из постоянно присутствующих позитивных и негативных симптомов, когнитивных проблем и кататонии. По истечении пятилетнего периода у около 40% пациентов с первичным психозом можно ожидать «благоприятный» исход (при этом у 15% можно будет говорить о полном выздоровлении), у 20% – «неблагоприятный» исход и у 40% – «средний» исход⁸⁵. Таким образом, оценка течения болезни на текущий момент времени нужна для верного определения того положения, которое занимает пациент в континууме эпизодичности расстройства и возможности восстановления между эпизодами, тем самым обеспечивая непрерывное клиническое ведение.

После первых десяти лет после начала течение болезни обычно выходит на плато. Перекрестные измерения исходов психопатологии существенно не различаются между собой в зависимости от продолжительности исследования, что позволяет предположить отсутствие четкой картины ухудшения или «прогрессирования», хотя это может случаться в отдельных подгруппах пациентов. Тщательная оценка течения болезни на протяжении времени у пациентов с большой длительностью расстройства может помочь обнаружить признаки прогрессирования и возможные причины этого.

Течение и исходы не могут рассматриваться одноаспектно. Для пациентов самым важным исходом, помимо участия в социальной жизни (образование, работа, домашнее хозяйство, отношения), является восстановление перспектив, ощущений того, что жизнь имеет смысл и стоит продолжать жить (экзистенциальное выздоровление)⁸⁶. Шкала оценки выздоровления (*Recovery Assessment Scale*) может применяться для исследования хода экзистенциального выздоровления за период, предшествующий оценке⁸⁷. Такая оценка необходима, так как дает информацию о причинах отклонений и возможного вклада в это системы здравоохранения, включая транслируемую непреднамеренно безнадёжность ятрогенной природы, антипсихотическую полипрагмазию и посттравматический стресс после госпитализации. С этими проблемами можно работать при помощи коллегиальных вмешательств, сфокусированных на надежде, чувстве связности, личности, смыслах и полноте прав и возможностей.

Со временем пациенты (и их окружение) узнают о своей психической уязвимости, относительности формального диагноза, ограниченности лечения, пробелах в науке и слабых звеньях в местных системах оказания помощи. В результате они проявляют больше вовлеченности и самоуверенности в вопросах, касающихся лечения и оказания помощи⁸⁸, и совместный процесс принятия решений становится еще более необходимым. Таким образом, до планирования клинического ведения пациента важно изучить предыдущую историю принятия решений относительно диагноза и лечения и имеющийся у пациента опыт экспериментов с дозами и даже прекращения лечения антипсихотиками, выбора в пользу альтернативных методов и в целом готовности рисковать ради достижения жизненных целей.

Для того, чтобы справляться с серьезной психической уязвимостью, характеризующейся частыми непредсказуемыми перепадами с течением времени, необходимы долгосрочные терапевтические отношения, основанные на доверии и обоюдной приверженности. Следовательно, оценка течения болезни должна затрагивать и качество и степень непрерывности терапевтической поддержки, и ее влияние на текущий исход.

НЕЙРОКОГНИЦИИ

Нейрокогнитивные изменения считаются ключевым компонентом шизофрении с момента клинических наблюдений Блейлера и Крепелина, однако в последние годы они привлекают к себе еще больше внимания со стороны клинической практики и науки^{3,89}. Во многих случаях эти изменения возникают за годы до первого психотического эпизода⁹⁰, сохраняются даже в клинической ремиссии⁹¹ и могут проявляться в легкой форме у родственников пациентов первой линии⁹².

В силу того, что роль нейрокогнитивных изменений в прогнозировании и влиянии на повседневное функционирование людей с шизофренией теперь признается гораздо более широко⁹³, Национальный институт психического здоровья США поспособствовал выработке консенсуса об основных параметрах данных нейрокогнитивных ухудшений, их измерению в клинических исследованиях и дизайне исследований о потенциальном лечении⁹⁴. Эта инициатива, Исследования по измерению и лечению для улучшения когнитивных при шизофрении (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia – MATRICS*), вылилась в определение семи основных параметров: скорости обработки информации, внимания/бдительности, рабочей памяти, вербального научения и памяти, визуального научения и памяти, умозаключений и решения проблем и восприятия речи⁹⁵.

Скорость обработки информации подразумевает под собой скорость выполнения простейших задач на восприятие и моторных задач, которая, как считается, отражает темп когнитивной обработки информации. Внимание/бдительность означают сосредоточение фокуса внимания на соответствующей информации в течение длительного периода времени. Рабочая память предполагает временное удержание и манипулирование информацией в сознании, обычно в течение нескольких секунд. Вербальное научение и память означают первоначальную фиксацию и последующее распознавание и вспоминание слов и другой информации, связанной с языком. Визуальное научение и память – аналогичные процессы фиксации, распознавания и вспоминания, связанные с визуально-пространственной информацией, такой как форма, цвет, ориентация в пространстве и движение.

Под умозаключениями и решением проблем понимаются процессы стратегического и логического мышления, планирования, постановки и поддержания целей, а также гибкое координирование этих процессов с течением времени. Способности к умозаключениям и решению проблем также часто именуют исполнительными процессами. Наконец, восприятие речи означает вербальную информацию, накапливаемую на протяжении многих лет и хранящуюся в широко разветвленной нейронной сети, включая словарный запас и общую информацию, разделяемую культурным контекстом.

В то время как все эти параметры нарушены при шизофрении, Комитет по нейропознанию MATRICS пришел к выводу, что восприятие речи в значительной степени мало подвержено влиянию фармакологических или психосоциальных вмешательств, и, таким образом, этот параметр менее актуален в роли фокуса для оценки в клинических исследованиях и клинической практике.

Типичный пациент с диагнозом шизофрении на основании DSM-III и позднее набирает между 0,75 и 2,00 баллами стандартного отклонения ниже показателей среди выборки людей аналогичного возраста и пола по каждому из данных нейрокогнитивных доменов⁹⁶, что соответствует перцентилям между 2% и 24%. Таким образом, в среднем когнитивные изменения имеют масштабный и генерализованный характер для всех когнитивных доменов, при этом, возможно,

более масштабные изменения наблюдаются в скорости обработки информации по сравнению с другими доменами⁹⁷. В то время как общая картина указывает на генерализованное ухудшение во всех нейрокогнитивных доменах, наблюдается также заметная неоднородность в профилях изменений от пациента к пациенту, что в некоторой степени может быть связано с различным влиянием вмешивающихся факторов, таких как нарушения мотивационной и эмоциональной сферы^{3,98}. Вариабельность нейрокогнитивного функционирования может быть еще более высокой среди пациентов, подпадающих под более широкое определение шизофрении согласно МКБ-10/МКБ-11, и пациентов с диагнозом «другое первичное психотическое расстройство» по МКБ-10/МКБ-11, хотя данные исследований в этом отношении отсутствуют. Клиническая значимость этих доменов нейрокогнитивных ухудшений совершенно очевидна, поскольку каждый из них тесно связан с теми уровнями восстановления в сферах работы/обучения и социальной жизни, которые может достигнуть пациент^{99,100}.

В клинической практике существует три категории возможностей для оценки нейрокогнитивных изменений: комплексная оценка когнитивного функционирования, краткая оценка когнитивного функционирования и основанные на интервью оценки когнитивного состояния.

Методики комплексной оценки когнитивного функционирования позволяют врачу формировать профиль пациента по всем шести нейрокогнитивным доменам и, соответственно, планировать подходящие виды вмешательств и клиническое ведение пациента. Консенсусная когнитивная батарея MATRICS (*MATRICES Consensus Cognitive Battery – MCCB*) была разработана по итогам системного экспертного консенсусного процесса и позволяет измерять каждый из доменов с помощью тестов, показавших надежность, воспроизводимость и чувствительность к изменениям¹⁰¹. Для внесения данных требуется около 65 мин, и в итоге выдаются стандартизированные баллы для каждого из когнитивных доменов и для нейрокогнитивного комплекса по всем доменам¹⁰². К другим качественным разработкам комплексных батарей относятся Кембриджская автоматизированная батарея нейропсихологического тестирования (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery – CANTAB*)¹⁰³ и *CogState*¹⁰⁴, обе из которых включают в себя надежные, воспроизводимые инструменты оценки практически всех нейрокогнитивных доменов MATRICS.

К недостаткам комплексных батарей относится сравнительная трудоемкость работы с ними, а также то, что они требуют надлежащей специальной подготовки для ввода и интерпретации данных. Альтернативным вариантом может быть заполнение одной из этих батарей при первоначальной оценке и в дальнейшем – выбор 1–3 тестов из них для отслеживания изменений на базе первоначального профиля нейрокогнитивных изменений.

Методы краткой оценки когнитивного функционирования имеют преимущество в силу того, что отнимают меньше времени, вместе с этим позволяя оценивать изменения по крайней мере в общем когнитивном функционировании с течением времени. Краткая оценка когнитивного функционирования при шизофрении (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia – BACS*)¹⁰⁵ включает в себя шесть тестов и требует 35 мин для внесения данных, в то время как Повторяемая батарея оценки нейропсихологического статуса (*Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status – RBANS*)¹⁰⁶ позволяет охватить пять когнитивных доменов примерно за 30 мин. Обе методики дают надежные и обоснованные показатели общего когнитивного функционирования, которые хорошо коррелируют с общими баллами по комплексным батареям, а также дают некоторую информацию о паттернах изменений.

Еще более краткие инструменты когнитивного скрининга – 15-минутная Краткая когнитивная оценка (*Brief Cognitive Assessment*)¹⁰⁷ и 10-минутный Инструмент краткой когнитивной оценки при шизофрении (*Brief Cognitive Assessment Tool for Schizophrenia – B-CATS*)¹⁰⁸. Оба этих кратких инструмента выдают общий когнитивный балл, хорошо коррелирующий с суммарными баллами по комплексным батареям, однако не позволяют оценивать никакие паттерны изменений. Все эти методики также требуют специальной подготовки, но в меньшем объеме, чем для комплексных батарей.

Наконец, основанные на интервью оценки когнитивного состояния интуитивно представляются привлекательными для клинической практики, поскольку для врачей привычен формат интервью, и они быстрее адаптируются к его введению в работу. Интервью когнитивной оценки (*Cognitive Assessment Interview – CAI*)¹⁰⁹ занимает 15 мин и имеет высокую ретестовую надежность и умеренную связь с когнитивными показателями результативности деятельности и повседневным функционированием. Шкала оценки когнитивного функционирования при шизофрении (*The Schizophrenia Cognition Rating Scale – SCoRS*)¹¹⁰ также требует 15 мин для проведения интервью, показывает хорошую ретестовую надежность и умеренную связь с когнитивными показателями результативности и повседневным функционированием. При этом SCoRS показывает более сильные связи, если помимо интервью с самим пациентом проводится еще и интервью с информатором-третьим лицом.

Оба метода оценки когнитивного состояния, основанных на интервью, требуют некоторой подготовки. Хотя оба выдают общий когнитивный балл, связь этих баллов с показателями когнитивного функционирования слабее, чем взаимосвязь показателей когнитивного функционирования между собой. Они также не дают надежного представления о паттернах изменений в когнитивных доменах.

Учитывая очевидное влияние нейрокогнитивных изменений на повседневное функционирование при первичном психозе, все больше признается важность таких планов лечения, которые затрагивали бы эти изменения. Хотя попытки разработать поддерживающую когнитивную сферу адьювантную медикаментозную терапию могут увенчаться успехом в будущем, пока для применения в клинической практике лучше всего подходят когнитивная реабилитация¹¹¹, аэробные упражнения¹¹² и, возможно, их комбинация¹¹³.

Было выявлено, что аэробные нагрузки способствуют улучшению общего нейрокогнитивного функционирования, особенно в отношении внимания/бдительности и рабочей памяти¹¹². Когнитивная реабилитация способствует умеренному улучшению общего когнитивного функционирования и улучшениям в нескольких когнитивных доменах, при этом еще более существенных улучшений нейрокогнитивного и повседневного функционирования удастся достичь, если она применяется в контексте программ активной реабилитации¹¹¹. Последние данные говорят о том, что формы когнитивной реабилитации, затрагивающие процессы восприятия, в сопоставлении с более высокоуровневыми исполнительными процессами воздействуют на различные нейрофизиологические механизмы¹¹⁴. Более того, тренинги восприятия могут иметь пользу лишь для пациентов с изначальными нарушениями процессов восприятия¹¹⁵.

Таким образом, помимо оценки общего уровня ухудшения когнитивного функционирования, определение тех нейрокогнитивных доменов, которые затронуты наиболее серьезными изменениями, приобретает все большую важность при клинической характеристике пациентов с первичным психозом.

СОЦИАЛЬНЫЕ КОГНИЦИИ

К социальным когнициям относятся ментальные операции, необходимые для восприятия, интерпретации и обработки информации для адаптивных социальных взаимодействий. Это понятие охватывает очень широкий спектр доменов. В контексте первичного психоза внимание в основном фокусируется на четырех аспектах социальных когниций: эмоциональной идентификации, ментализации, социальном восприятии и ошибке атрибуции^{3,116}.

Эмоциональная идентификация включает в себя способность воспринимать эмоции через выражения лиц, голосовые интонации, жесты или походку. Ментализация – это способность делать заключения о намерениях или убеждениях других людей, например, честны ли они, проявляют ли сарказм или обманывают. Социальное восприятие означает способность идентифицировать социальные роли, правила и социальный контекст при помощи различных сигналов. Люди с диагнозом шизофрении, установленном на основании DSM-III и позднее, имеют изменения во всех этих трех аспектах социальных когниций, согласно измерениям показателей результативности¹¹⁷, хотя этот вывод может быть не применим ко всем пациентам, подпадающим под более широкое определение шизофрении согласно МКБ-11, а также к пациентам с диагнозом «другое первичное психическое расстройство» по МКБ-11.

Ошибка атрибуции относится к тому, как человек обычно делает выводы о причинах конкретных позитивных или негативных событий (например, имеет ли свойство приписывать враждебные намерения окружающим). В отличие от других сфер социальных когниций, люди с шизофренией не всегда демонстрируют отличия от здоровых людей в том, что касается ошибки атрибуции^{117,118}.

Социальные когниции имеют важное значение для ведения первичного психоза, поскольку ассоциированы с функциональными исходами¹⁰⁰. Убедительные связи между доменами социальных когниций и функционированием в обществе отмечаются применительно к шизофрении, при этом наиболее сильная связь была выявлена для ментализации в одном метаанализе¹⁰⁰. Кроме того, социальные когниции обесценивают больше дисперсий в функционировании в обществе, чем несоциальные когниции (16% против 6%). Таким образом, социальные когниции – это ключевой коррелят и детерминанта функциональных исходов первичного психоза, и они могут помочь врачам в формировании реалистичных ожиданий касательно того, как конкретный пациент сможет встроиться в общество, или того, какой объем дополнительной поддержки ему/ей понадобится для этого.

С учетом упомянутой важности для функциональных исходов предпринимались значительные усилия – с внушающим некоторый оптимизм прогрессом – по разработке психосоциальных тренинговых видов вмешательств, нацеленных на социальные когниции при первичном психозе. Такие вмешательства обычно имеют интерактивный и групповой формат и включают в себя разнообразные визуальные, аудиальные и видеостимулы, имитирующие социальные стимулы. Также недавно были разработаны индивидуальные компьютеризированные вмешательства¹¹⁹. Один метаанализ 16 исследований¹²⁰ выявил улучшения в виде больших размеров эффекта для восприятия выражения лиц ($d=0,84$), ментализации ($d=0,70$) и социального восприятия ($d=1,29$). Влияние этих вмешательств на функциональные исходы дает повод для оптимизма, хотя данные исследований не являются согласованными¹²¹.

Помимо психосоциальных тренинговых вмешательств, предпринимаются определенные попытки изучить влияние интраназального окситоцина (в рамках как разовой, так и многократной стратегий применения) на выполнение соци-

ально-когнитивных задач. Впрочем, здесь результаты у пациентов с диагнозом шизофрении оказались неоднородными, как с положительными, так и с отрицательными выводами¹²². Еще одним подходом было исследование окситоцина в качестве стимулятора в ходе программ социально-когнитивных тренингов, и результаты также получились смешанными¹²³.

Оценка социальных когний при первичном психозе представляет большую трудность. Проблемы возникают как в клинических исследованиях, так и в обычной практике. Применительно к клиническим исследованиям отсутствует консенсус относительно батареи измерения исходов для социальных когний и даже относительно набора социально-когнитивных доменов. Чрезвычайно разнообразный спектр инструментов оценки исходов используется в исследованиях, посвященных лечению, зачастую со слабыми или неопределенными психометрическими свойствами.

Принимая во внимание нехватку психометрической информации о потенциальных социально-когнитивных конечных точках для клинических исследований психоза, Национальный институт психического здоровья США поддержал два проекта развития методологии. Один проект был сфокусирован на оценке социально-когнитивных инструментов, которые уже применялись в сфере психопатологии¹²⁴, в то время как другой проект занимался адаптацией инструментов из социальной нейронауки и оценивал их применимость к людям с психозом¹²⁵. Оба проекта дали обширный набор данных и серию рекомендаций в отношении конечных точек для клинических исследований. Несмотря на эти усилия, отсутствует широко применяемая батарея методик оценки социальных когний в клинических исследованиях.

Отсутствие такой стандартизации означает, что результаты исследований очень варьируются в зависимости от специфических измерений исходов¹²⁶. Например, в большинстве исследований, где были выявлены лечебные эффекты для ментализации, применялись очень простые задания или опросники. Впрочем, имеется более сложный и основанный инструмент – Тест осознанности социальных умозаключений (*The Awareness of Social Inference Test – TASIT*)¹²⁷, обладающий хорошими психометрическими свойствами. В этом тесте используются краткие видеоэпизоды, и участникам предлагается идентифицировать в них ложь и сарказм. В исследованиях с использованием данного теста в основном не удавалось обнаружить лечебного эффекта. Схожий паттерн был выявлен для домена социального восприятия. Если усложненные и психометрически более сложные инструменты имеют тенденцию давать незначительные или негативные результаты, то следует поднять вопрос о силе лечебного эффекта в отношении конкретных доменов.

В противовес этому, другие аспекты социальных когний, например, восприятие выражения лица, показывают лечебные эффекты независимо от специфического инструмента оценки исходов. Ошибка атрибуции – другой случай трудностей с инструментами оценки: для этого домена имеется слишком мало инструментов, а те, что имеются, не обладают сильными психометрическими свойствами¹²⁴.

Ситуация с оценкой социальных когний в клинической практике аналогичным образом является проблемной. В отличие от несоциальных когний, у социальных когний нет длительной истории клинической оценки при помощи стандартизированных и высоконадежных инструментов. Отчасти в силу исторически сложившегося недостатка внимания к ним они редко оцениваются в стандартных когнитивных или нейропсихологических тестах.

Эта ситуация скоро должна измениться. Появляются некоторые инновационные, поддающиеся толкованию тесты в отношении обработки эмоций, включая батарею с круп-

ной нормативной выборкой – Тест эмоционального интеллекта Мэйера-Сэловея-Карузо (*Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test – MSCEIT*)¹²⁸. Также некоторые домены социальных когний поддаются краткой оценке и не требуют проведения экспертного тестирования. К примеру, имеется большой набор тестов восприятия эмоций по выражению лица или голосу, простых в применении и не зависящих от языка (т.е. они могут использоваться в международных масштабах)¹²⁹.

Тем не менее в настоящее время инструменты оценки остаются Ахиллесовой пятой социальных когний. Социальные когнии – важный и функционально значимый аспект первичного психоза, который, однако, еще не вошел в широкое использование в клинической практике.

ИНДИКАТОРЫ НЕЙРОРАЗВИТИЯ

Понимание первичного психоза с точки зрения нейроразвития развивалось в течение десятилетий, от наблюдений Крепелина¹³⁰ об особенностях в развитии детей, у которых во взрослом возрасте проявилась деменция прекокс, до вклада Fish¹³¹, который выявил связь между развитием в детстве и риском раннего психоза, Weinberger¹³², заявившего о раннем генетическом или средовом воздействии на развивающийся мозг, связанном с нормальным развитием в подростковом возрасте, и Murray и Lewis¹³³, предположивших существование подтипа шизофрении, являющегося долгосрочным последствием акушерской травмы.

В дальнейшем появились данные эпидемиологических исследований, опирающихся на проспективную информацию, в частности о возрастных когортах и из регистров населения, в пользу многообразных манифестаций эффектов нейроразвития при первичном психозе. В самом деле, заболеваемость первичным психозом приходится на период между пубертатом и серединой третьего десятилетия жизни – время новых изменений в сером и белом веществе головного мозга и сензитивный период для психосоциального развития.

Ранние индикаторы нейроразвития при первичном психозе чрезвычайно значимы для клинической практики. Они включают в себя историю задержки освоения или недостаточного развития моторных и речевых навыков в раннем детстве, нетипичные для возраста социальные взаимодействия, а также более низкий IQ и сниженную успеваемость в школе в детстве и в подростковом возрасте¹³⁴⁻¹³⁷. Более того, мягкие неврологические проявления присутствуют у 50–65% людей с диагнозом шизофрении (по сравнению с 5% в контрольной группе здоровых людей)¹³⁸. Все эти элементы проливают свет на нейроразвитие и дают информацию для клинического ведения пациентов и прогноза.

Мягкие неврологические проявления включают в себя дисграфестезию (неспособность определить начерченное на коже при помощи прикосновения), ухудшенную моторную координацию и проблемы с общей последовательностью действий (например, дисдиадохокинезию – нарушения при выполнении быстро чередующихся действий). В них также входит присутствие младенческих (примитивных) рефлексов, таких как ладонный рефлекс (рефлекторное сокращение подбородочной мышцы, приводящее к выпячиванию нижней губы, в ответ на раздражение кожи ладони), учащенное моргание и положительный глабеллярный рефлекс (отсутствие прекращения моргания при постукивании по глабелле).

Мягкие неврологические проявления легко объясняются в терминах диссеминированной или цепной дисфункции, а не локализованного поражения. Они присутствуют с ранних периодов развития и, вероятнее всего, имеют в своей основе те же базовые сетевые механизмы, что и синдром тотального нарушения созревания, отмечаемый у детей с

высоким генетическим риском¹³⁹, а также знаковые ранние задержки моторного и речевого развития, которые еще чаще встречаются в случаях первичного психоза.

Незначительные физические отклонения (например, дисморфические особенности, отражающие неявные изменения в развитии соматических структур) также наблюдаются у некоторых пациентов с диагнозом шизофрении, при этом особенно распространенным является высокоарочное небо (у 20–25% пациентов)¹⁴⁰.

Рассмотрение индикаторов нейроразвития важно при клинической оценке пациента с первичным психозом. Их наличие помогает подтвердить диагноз в ситуации нехватки другой феноменологии (например, проявлений кататонии или мутизма), а также когда остро стоит вопрос о дифференциации от вторичного психоза. Они могут быть прямыми предшественниками негативных симптомов, таких как алогия, аффективное уплощение и асоциальность, а также когнитивных изменений. Эти аспекты трудны для клинического ведения и дают основание предполагать более неблагоприятные исходы.

Идентификация маркеров нейроразвития может помочь в установлении причинно-следственных связей для отдельного пациента, особенно в тех случаях, когда имел место явный акушерский инцидент или ранняя травма, например, пре- или неонатальная инфекция. Они также высвечивают историю психосоциальной жизни конкретного пациента, где отличия в развитии от сверстников вполне могли привести к формированию измененной социальной среды в процессе развития и запустить каскад аномального жизненного опыта¹³⁴, – это то, что должно быть учтено в плане ведения пациента, нацеленном на функциональное восстановление.

Важно оценить, не являются ли индикаторы нейроразвития в такой степени выраженными, что более подходящим может быть другой диагноз, например, психотическая феноменология в контексте расстройств аутистического спектра или синдром неспособности к обучению, особенно в случаях, когда сам по себе психоз напоминает первичный синдром¹⁴¹, однако не поддается лечению¹⁴². Эти классические расстройства нейроразвития могут оставаться недиагностированными вплоть до раннего взрослого возраста и проявляться атипично.

Дальнейшие обследования, в том числе консультация медицинского генетика, могут потребоваться, если присутствует набор минимальных физических отклонений или если все вместе они позволяют предположить наличие специфического генетического заболевания, к примеру, велокардиофациального синдрома. Даже там, где наблюдаемая картина не подходит под диагностические критерии расстройства нейроразвития, консультации врачей, имеющих опыт в этих областях, могут оказаться полезными, принимая во внимание трансдиагностическую природу психотических и связанных с нейроразвитием проявлений¹⁴³.

Оценка мягких неврологических проявлений должна быть частью комплексного неврологического осмотра, обязательного для каждого пациента с первичным психозом¹⁴⁴, при этом имеются шкалы, предназначенные как для применения в клинической практике, так и для научных исследований, которые могут в этом помочь. Кембриджский неврологический опросник (*Cambridge Neurological Inventory*)¹⁴⁵ был разработан для широкого спектра психических расстройств и может применяться при первичном психозе. Вторая часть данного опросника посвящена оценке мягких проявлений (примитивных рефлексов, повторному выполнению последовательности моторных действий, сенсорной интеграции). Более длинная Шкала неврологической оценки (*Neurological Evaluation Scale*)¹⁴⁶ сфокусирована на шизофрении. В нее входят 26 пунктов, подразделяемых на три субшкалы (сенсорная интеграция, моторная координация и последовательность сложных моторных действий).

Комплексная оценка индикаторов нейроразвития в детстве представляет особенно сложную задачу применительно к первичному психозу. Эффекты, выявляемые в исследованиях, опирающихся на проспективные данные, могли быть незначительными (задержка в освоении навыков стояния, ходьбы или речи на 4–6 нед) и едва заметными в свое время на фоне большого числа других, нормальных проявлений, или о них могли забыть, в том числе и родители. По возможности стоит запрашивать актуальную документацию из медицинских учреждений или школ. Несмотря на все эти сложности, изучать историю развития очень важно.

Шкала преморбидного приспособления (*Premorbid Adjustment Scale – PAS*)^{147,148} оценивает уровни функционирования в четырех важнейших сферах (социальная доступность – изоляция, отношения со сверстниками, способность к функционированию вне нуклеарной семьи и возможность формировать близкие социально-сексуальные связи) применительно к каждому из четырех периодов жизни человека: детство (до 11 лет), ранний подростковый возраст (12–15 лет), поздний подростковый возраст (16–18 лет) и зрелость (19 лет и старше). Финальный раздел опросника включает в себя пункты, позволяющие оценить наивысший уровень функционирования, который был достигнут человеком до момента болезни. Шкала предназначена только для оценки «преморбидного» функционирования, и ее вопросы были дополнены таким образом, чтобы исключить весь год до первого контакта с психиатрическими службами, с целью сконцентрировать текущий фокус на раннем выявлении и вмешательстве¹⁴⁸. Оценки базируются на информации от членов семьи и медицинской документации. Если есть ощущение, что можно положиться на самого пациента, то для полноты картины оценок может быть проведено личное интервью с ним. Баллы по каждому пункту выставляются от «0», соответствующего наиболее «здоровому» полюсу диапазона, до «б», соответствующего наиболее «нездоровому» полюсу. Часто бывает полезным попросить информаторов предоставить и сравнить информацию о сиблингах пациента.

В целом рассмотрение индикаторов нейроразвития может быть полезно для более полной характеристики пациента с первичным психозом, для дифференциации диагнозов, а также внести вклад в подготовку более детализированного и адресного плана ведения пациента.

СОЦИАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И НЕУДОВЛЕТВОРЕННЫЕ ПОТРЕБНОСТИ

Нарушения социального функционирования при шизофрении описываются со времен Крепелина¹³⁰. Социальное функционирование – широкое понятие, в которое входят значимые события, такие как вступление в брак или эквивалентные браку отношения, социальные взаимодействия, такие как дружба, а также социальные навыки и социальная мотивация. Кроме того, социальное функционирование связано с качеством жизни, определение и оценка которого часто сталкиваются с трудностями и отодвигаются на задний план в исследованиях первичного психоза.

Нарушения социального функционирования у пациентов с диагнозом шизофрении согласно DSM-III и позднее имеют несколько особенностей. Люди с данным расстройством гораздо реже, чем люди в среднем по популяции, вступают в брак или переживают аналогичные значимые события в личной жизни¹⁴⁹. У них не такая большая сеть социальных контактов, и они зачастую называют своего врача в качестве того человека, который знает их лучше всего¹¹⁰. Применимость этих выводов ко всем пациентам, подпадающим под более широкое определение шизофрении

согласно МКБ-11, или к пациентам с диагнозом «другое первичное психотическое расстройство» по МКБ-11 остается под вопросом.

Социальная ангедония – это феномен, при котором люди с шизофренией испытывают меньше удовольствия от социальных взаимодействий и проявляют ограниченный интерес к таким взаимодействиям. Фактически многие из них редко покидают свой дом, проводя дома 70% и более своего времени¹⁵⁰. Это сложный феномен, так как есть данные о том, что люди с шизофренией получают такое же удовольствие от социальной активности, как и здоровые люди, в тот момент, когда она происходит, но испытывают трудности с тем, чтобы вызвать в памяти это удовольствие, что могло бы послужить мотивацией к дальнейшим взаимодействиям¹⁵¹.

Другая особенность социального функционирования при шизофрении – это нарушение социальных навыков и социальных компетенций. Многие люди с этим расстройством имеют ограниченную способность к взаимодействию с другими, а также могут делать социально неуместные заявления или совершать неуместные поступки¹⁵². Эти проблемы затрудняют взаимодействие и могут привести к снижению у окружающих желания контактировать с ними.

Дополнительно к информации о нынешнем социальном функционировании необходимо принимать во внимание мотивацию к вовлечению в социальную активность, уровень социальной компетенции, а также собственную оценку человеком своих способностей в сопоставлении с объективной информацией (значимые социальные события). Представление об уровне социальной мотивации будет критически важным для разработки стратегий лечения, поскольку тренинг социальных навыков не приведет к улучшению социальных исходов для людей, которые не имеют намерений участвовать в социальной жизни¹⁵³, а лечение, специально нацеленное на негативную симптоматику, которая ассоциирована с неблагоприятными социальными исходами, имеет доказанную эффективность¹⁵⁴.

Имеется несколько шкал оценки социального функционирования, большинство из которых очень просты в практическом использовании. «Специфические уровни функционирования» (*Specific Levels of Functioning – SLOF*) считаются шкалой, имеющей наиболее согласованную корреляцию отчетов информаторов с объективными данными, полученными от оценок результативности¹⁵⁵. Данная шкала состоит из 31 пункта и трех субшкал (профессиональная, социальная и повседневная активность). Ее легко заполнять, и она не требует специальной подготовки для работы с ней.

Шкала личного и социального функционирования (*Personal and Social Performance Scale – PSP*)¹⁵⁶ тоже охватывает данные о социальной и повседневной активности. Также заполняемая на основании отчета информатора, шкала выдает как баллы по доменам, так и общий балл. В домены входят социально полезная активность (работа, учеба), личные и социальные взаимоотношения, уход за собой и причиняющее беспокойство или агрессивное поведение. Нарушения по каждому из четырех доменов оцениваются по 6-балльной шкале (от «отсутствует» до «очень тяжелое»), а общий балл может быть от 0 до 100. Так как функциональные нарушения при первичном психозе относительно независимы друг от друга по различным доменам, настоятельно рекомендуется принимать во внимание баллы по отдельным доменам, а не общий балл.

Для критической оценки мотивации к участию в социальной активности имеется несколько возможностей. К основанным на самоотчетах инструментам относится Шкала времени переживания удовольствия (*Temporal Experience of Pleasure Scale – TEPS*)¹⁵⁷, которая фиксирует уровень удовольствия от приятных занятий (консумматорное удо-

вольствие) и предвосхищения удовольствия от этих занятий (антиципирующее удовольствие). Аналогичную оценку чувствительности к приятным занятиям дает Шкала самоотчета мотивации и удовольствия (*Motivation and Pleasure Scale – Self-Report – MAP-SR*)¹⁵⁸. Данная шкала сконструирована как инструмент самоотчета и согласуется с широко применяемой оценкой негативных симптомов по CAINS54. Все эти шкалы выхватывают субъективную мотивацию, которая, как считается, имеет достаточно сильную корреляцию с актуальными социальными исходами, оцениваемыми независимым лицом, что позволяет обойтись без процедуры структурированного интервью.

Проблемы с социальными компетенциями обычно прорабатываются в условиях тренинга социальных навыков, при этом в новых вариантах лечения, нацеленного на нарушения мотивации, использовались основанные на технологиях вмешательства, такие как Персонализированное вмешательство в режиме реального времени для совершенствования мотивации (*Personalized Real-time Intervention for Motivational Enhancement – PRIME*)¹⁵⁹. Это мобильное приложение, которое сначала оценивает уровень вовлеченности во взаимодействие с другими и социальной активности, а затем, используя эти данные, предлагает человеку возможные варианты активности: «Почему бы Вам не навестить кого-либо из Ваших родственников сегодня?». Когнитивно-поведенческие вмешательства показали эффективность в отношении улучшения социальных навыков с одновременным уменьшением негативных симптомов, значимых для социальных взаимодействий¹⁵⁴.

Качество жизни при первичном психозе имеет множество аспектов и лишь отчасти связано с социальным функционированием. Индикаторы объективного качества жизни включают в себя упомянутые ранее значимые события, самостоятельность жизни и другие элементы поддержания нормальной для взрослого человека автономности. Субъективное качество жизни оценивается по отчету об осуществленной деятельности и по субъективной реакции человека на эту активность. Достоверно подтверждено, что перекрытие между показателями объективного и субъективного качества жизни менее выражено у людей с шизофренией, при этом объективно выявляется недооценка ими уровня данного нарушения^{160,161}.

В отношении оценки субъективного качества жизни доступны для применения несколько шкал. Важно получить отчеты о качестве жизни от самого пациента, даже если они расходятся с объективными сведениями, так как мотивация пациентов к множеству разных видов лечения будет основана на их представлениях о собственном текущем уровне функционирования.

Опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения (*The World Health Organization Quality of Life Scale – WHOQOL*)¹⁶² широко применяется для оценок субъективного качества жизни. Преимуществом этого опросника является возможность его самостоятельного использования. Он анализирует качество жизни по доменам физического и психического здоровья, социальных взаимоотношений и внешней среды.

Применяемый специалистами опросник, Шкала качества благосостояния (*Quality of Well-Being scale – QWB*)¹⁶³, дает представление о субъективном бремени болезни и выгоды тем, что дает нормы по различным заболеваниям, включая психические и соматические. Это более трудная методика, которая требует предварительной подготовки к работе с ней.

Главным фактором качества жизни людей с первичным психозом является категория неудовлетворенных потребностей¹⁶⁴. Неудовлетворенные потребности часто обнаруживаются в сферах повседневных занятий, информации, компаньонов, близких отношений и сексуальной реализа-

ции. Во многих частях мира жилье, трудоустройство и социальные льготы также относятся к частым неудовлетворенным потребностям людей с первичным психозом¹⁶⁵.

Включение этих элементов в систему клинической оценки является важным по нескольким причинам. Во-первых, перспектива удовлетворения потребностей гуманизирует и нормализует. Фактически существует общепризнанная универсальная иерархия человеческих потребностей Маслоу¹⁶⁶: физиологические потребности, безопасность, любовь и чувство принадлежности, престиж и самоактуализация. Во-вторых, идея о потребностях признает опыт и предпочтения человека как получателя услуг, с учетом того, что оценка принимает во внимание его/ее мнение касательно того, что остается «неудовлетворенным».

Оценка потребностей, таким образом, становится активным процессом изучения, выслушивания и понимания со стороны врача, часто требуя некоторых переговоров между ним и пациентом, что, в свою очередь, может повысить вероятность совместного принятия решений. Это важно, так как достижение согласия между медицинскими работниками и пациентами относительно потребностей вносит значимый дополнительный вклад в прогнозируемые исходы лечения¹⁶⁷, а сотрудник с активной и нацеленной на совместное принятие решений позицией со временем может больше повлиять на сокращение числа неудовлетворенных потребностей¹⁶⁸.

В-третьих, оценка потребностей автоматически принимает во внимание уровень влияния контекста, например, роль друзей, семьи и неформальной поддержки в том, чтобы помогать в удовлетворении потребности или оставлять ее неудовлетворенной. Это повышает чуткость психиатрических служб к роли неформальных опекунов и других ресурсов сети поддержки пациента. Наконец, имеются данные о том, что систематический мониторинг потребностей пациента может привести к более благоприятным исходам, а также способствует экономической эффективности¹⁶⁹⁻¹⁷¹.

Камберуэлльская шкала оценки потребностей (*Camberwell Assessment of Need – CAN*)^{172,173}, доступная на 26 языках, – широко применяемый практический инструмент оценки потребностей в клинической практике. Ее надежность и обоснованность были многократно проверены. Она носит комплексный характер, позволяя оценивать весь спектр из 22 потребностей, связанных со здоровьем и социальной жизнью, включая жилье, еду, чистоту, уход за собой, повседневную активность, физическое здоровье, психотические симптомы, информацию о лечении или о болезни, психологический дистресс, личную безопасность, социальную безопасность, безопасность других, алкоголь, наркотики, социальные отношения, эмоциональные отношения, сексуальную жизнь, заботу о детях, образование, финансовые вопросы, использование телефона/компьютера и пользование общественным транспортом. Врачи могут по своему усмотрению добавлять и другие потребности, например, религиозность/духовность. Данный инструмент отдельно оценивает перспективы для медицинских работников, получателя услуг и членов семьи, очерчивая те сферы, по которым достигнуто согласие/имеется несогласие по поводу наличия потребности, что помогает переговорам и совместно принятым решениям.

Оценка практических потребностей пациента крайне важна для выработки детального плана ведения пациента. Касательно пациентов, выражающих потребность в помощи с трудоустройством, было установлено, что Модель индивидуального трудоустройства и поддержки (*Individual Placement and Support model – IPS*) имеет гораздо большую эффективность, чем другие формы поддержки в профессиональной сфере, что подтверждают многочисленные рандомизированные исследования, проведенные в разных странах¹⁷⁴. Среди базовых принципов модели IPS – соблю-

дение критериев, основанных на выборе клиента, ориентация на конкурентоспособность, интеграция психиатрических служб и служб занятости, внимание к предпочтениям клиента и индивидуальная поддержка в трудоустройстве¹⁷⁴.

КЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ

Стадии были введены в клинической медицине в качестве стратегии повышения точности диагностики и выбора лечения, а также прогноза и предсказания исходов^{175,176}. Применительно к психиатрии для стадий важен трансдиагностический подход. Этот подход признает изменчивую и динамическую природу начала и ранних стадий психических расстройств, для которых характерна сменяемость микрофенотипов, которые либо исчезают, либо трансформируются в более стабильный синдром или, чаще, синдромы (Рис. 1). Первичный психоз – это один из таких синдромов, обычно проявляющих себя с ранних стадий, когда уже есть признаки потребности в помощи, и со временем присоединяющих к себе дополнительные коморбидные синдромы и функциональные нарушения¹⁷⁷.

Хотя идея стадий изначально была выдвинута для общих психических расстройств¹⁷⁸, парадигма раннего вмешательства при психозе создала идеальные условия для введения клинических стадий. Отправной точкой служил первый эпизод психоза, и в опоре на научные данные было сделано заключение, что содержание лечения для таких случаев сильно отличается от того, что подходит для более поздних стадий расстройства.

Была определена ранняя клиническая стадия, состояние крайне высокого/клинически высокого риска (соответствует стадии 1b на Рис. 1), охватывающая период, предшествующий наступлению порога первого эпизода психоза. Данная стадия стала важным фокусом внимания для исследований и вмешательств¹⁷⁹. В пользу обоснованности этой ранней стадии говорят явно отличающиеся потребности в лечении для нее и, в конечном итоге, убедительные данные в пользу того, что прогрессирование расстройства может быть по крайней мере замедлено, а ранние траектории болезни – существенно улучшены^{180,181}. Хотя некоторые критики по-прежнему не убеждены в этом¹⁸², представление о психозе все же сместилось от детерминистских суждений о «происхождении из утробы» в сторону превентивного, ориентированного на выздоровление подхода^{180,183}.

На ранней клинической стадии, на которой психотические симптомы присутствуют пока еще в ослабленном виде, но уже требуют помощи, лечение заключается в психосоциальных интервенциях в подходах КПТ и в фокусе на поддающихся лечению коморбидных состояниях, таких как тревога и депрессия, в уменьшении стресса, усилении копинга и минимизации случаев незаконного употребления наркотических веществ. На этой стадии лечение антипсихотиками не показано.

С момента возникновения и сохранения новых проявлений восприятия и/или бредовых идей, достигающих такого порога частоты и тяжести, который приводит к дистрессу и функциональным нарушениям, может быть диагностирован первый эпизод психоза (стадия 2).

Пациенты с первым эпизодом психоза гораздо лучше откликаются на любые виды лечения, если длительность нелеченного психоза (ДНП) сведена к минимуму. Имеются разные данные о конкретном временном окне, но некоторые позволяют предположить, что задержка даже в несколько недель может существенно повлиять на отклик на лечение^{184,185}. Это может указывать на то, что первый эпизод психоза стоит рассматривать как стадию, имеющую промежуточные стадии.

Фактически, ввиду того, что, благодаря работе служб ранних вмешательств, сегодня можно обеспечить макси-

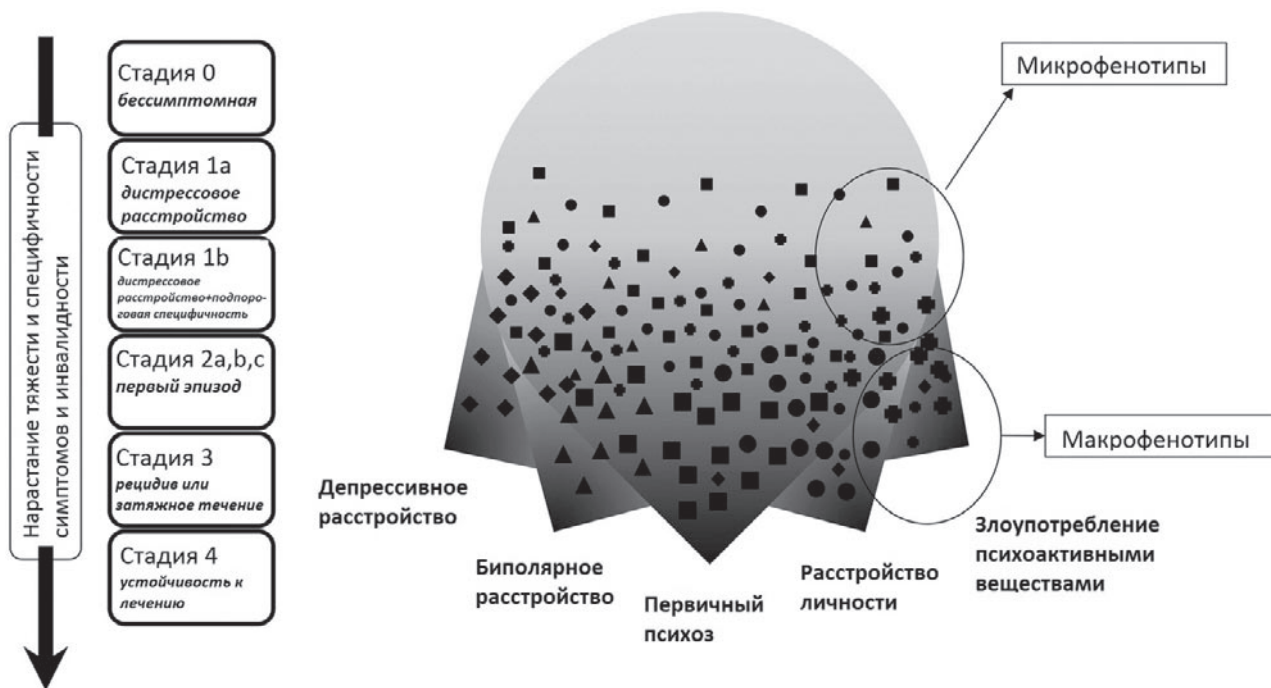


Рис. 1. Модель клинических стадий, демонстрирующая появление недифференцированных микрофенотипов, которые могут прогрессировать до макрофенотипов, таких как первичный психоз

мально короткие ДНП, для небольших групп пациентов существует возможность выйти в ремиссию без лечения антипсихотиками за счет одних лишь интенсивных психосоциальных вмешательств¹⁸⁶, хотя в этом отношении необходимы дальнейшие доказательства. Это может быть определено как стадия 2a.

Для всех остальных случаев первого эпизода психоза (стадия 2b) данные исследований говорят о том, что низкие дозы антипсихотических препаратов часто эффективны и им нужно строго следовать, если получается сохранять побочные эффекты минимальными, а вовлеченность в лечение – максимальной¹⁸⁷. Решающее значение здесь имеет совместное принятие решений. В связи с крайней желательностью предотвратить набор веса и метаболические нарушения препаратами первой линии должны быть те, которые с наименьшей вероятностью могут вызвать данные эффекты.

Подгруппа пациентов, не дающих отклика на антагонисты дофамина и демонстрирующих раннюю устойчивость к лечению, может быть отнесена к следующей промежуточной стадии в рамках стадии 2 (стадии 2c) или же к имеющим стремительное прогрессирование до стадии 4. На данном этапе соотношение риска и пользы резко пересматривается: хотя клозапин имеет множество побочных эффектов и в силу этого не должен использоваться в качестве препарата первой линии, данные позволяют убедительно рекомендовать его применение при развитии ранней устойчивости к лечению или при достижении стадии 4¹⁸⁸.

Психосоциальные виды лечения, прежде всего поддерживаемые программы трудоустройства, такие как IPS, и семейные вмешательства, должны быть адаптированы к стадии расстройства и гораздо более эффективны на стадии 2¹⁸⁹.

Помимо первого эпизода (стадии 2), пациенты могут оказаться на стадии 3 (рецидив или затяжное течение) или 4 (устойчивость к лечению). Вмешательства на стадии 3 связаны с предотвращением рецидива и усилиями по лечению коморбидных состояний и устойчивых подпороговых или остаточных симптомов психоза и других связанных с ним синдромов. В качестве превентивной стратегии могут применяться пролонгированные инъекционные формы анти-

психотиков. Тем не менее для части пациентов сохраняется возможность снижения дозы и даже прекращения лечения¹⁹⁰, таким образом, персонализированный подход в отношении промежуточных стадий и отдельных подгрупп пациентов отражает всю неоднородность стадии 3.

Пациентам с поздней стадией 3 со стабилизированным состоянием, но сохраняющимися симптомами и функциональными нарушениями, может быть предложен новый набор психосоциальных вмешательств, способных значительно улучшить качество их жизни. Это могут быть полезные занятия, включая частичную трудовую занятость, стратегии, опирающиеся на сильные стороны, социальную активность в рамках сообществ для борьбы с одиночеством, семейную поддержку, финансовую поддержку и профессиональную медицинскую помощь для минимизации существенно повышенных рисков других заболеваний.

Для пациентов со стадией 4 (устойчивость к лечению), как отмечалось ранее, показано назначение клозапина.

Полноценная жизнь возможна для большинства людей с первичным психозом. «Осторожная склонность к низким ожиданиям» является следствием слаборазвитых систем помощи и устаревшего диагностического мышления, отсутствия информации о тех возможностях, которые дают новые модели оказания помощи и умение их применять. Эти подходы, которые, несомненно, должны быть поддержаны научно обоснованными данными, зависят от конгруэнтности мышления и концептуальных основ, а также от уровня образованности и поддержки со стороны более широкого профессионального сообщества.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Диагноз шизофрении ранее рассматривался в рамках иерархической системы, где коморбидные психические расстройства считались другими аспектами проявлениями психотического процесса, и им не уделялось внимания в отдельности. Ожидалось, что антипсихотические препараты воздействуют на широкий спектр психопатологии, в то время как они затрагивают главным образом лишь психотические симптомы.

Сегодня мы признаем, что большинство людей с первичным психозом имеют другие предшествующие или сопутствующие психиатрические синдромы или подпороговые состояния. Это неудивительно, принимая во внимание широкую перекрываемость между распространенными вариациями генов при множестве психиатрических состояний, а также связь разнообразных психических расстройств с многими воздействиями внешней среды. Лечение коморбидных состояний, даже тех, что имеют предпороговый характер по отношению к диагностическим категориям, и учет предшествующих состояний в плане лечения могут серьезно улучшить функциональный исход для пациента и его/ее качество жизни.

В некоторых клинических условиях применяется Структурированное клиническое интервью для DSM-5 (*Structured Clinical Interview for DSM-5 – SCID-5*)¹⁹¹ или другие полуструктурированные методики оценок других доменов психопатологии. Впрочем, такие инструменты разработаны для выявления диагностических категорий, которые оцениваются только как имеющиеся в наличии либо отсутствующие, и не выявляют подпороговых состояний, которые, тем не менее, могут дать информацию для клинических подходов. Непрерывные рейтинговые шкалы могут помочь в выявлении симптомов и мониторинге лечения. Секция III DSM-5 содержит инструмент сквозной оценки симптомов¹, который может применяться в качестве скрининга для выявления наличия других доменов симптомов у пациента с диагнозом первичного психоза.

Депрессивная симптоматика традиционно распространена среди людей с неаффективными психозами. Ее бывает очень трудно отличить от негативных симптомов, в частности от социальной изоляции, ангедонии, аволиции и сокращения эмоциональной выразительности. Таким образом, необходимо получить информацию о длительном либо эпизодическом присутствии таких симптомов, а также об изменениях аппетита, сна и способности к концентрации, о наличии чувства вины и безнадежности. Шкала Калгари для депрессии при шизофрении (*The Calgary Depression Scale for Schizophrenia*)⁶⁹ может быть использована для разграничения негативных и депрессивных симптомов.

Сохраняющаяся несмотря на лечение антипсихотиками депрессия затрудняет выздоровление, ограничивает ощущение общего благополучия и ассоциирована с повышенным риском суицида¹⁹². Может понадобиться дополнительное лечение антидепрессантами. С другой стороны, субсиндромальные или преморбидные симптомы мании могут предположить целесообразность пробного курса лития, особенно при наличии истории биполярного расстройства в семье.

Социальная тревога также очень часто встречается при первичном психозе. Ее следует аналогичным образом отличать от негативных симптомов, и ее присутствие прогнозирует неудовлетворительное функционирование. Так как социальная тревога хорошо управляема при помощи психотерапии или медикаментов, важно не упустить ее из вида и не перепутать с паранойей. Для этого может применяться Шкала социальной тревоги Либовица (*The Liebowitz Social Anxiety Scale*)¹⁹³.

Важно упомянуть достаточно широкую распространенность предшествующего обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) или обсессивно-компульсивных черт среди людей с первичным психозом, поскольку для этой группы характерен более ранний возраст начала психоза, более тяжелые психотические и негативные симптомы и повышенная частота депрессий и суицидальных попыток, что приводит к более частым госпитализациям и худшему прогнозу в целом¹⁹⁴. Этот компонент может быть исследован у пациентов с диагнозом первичного психоза при помощи Обсессивно-компульсивной шкалы Йеля-Брауна (*Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale – Y-BOCS*)¹⁹⁵.

Лечение сопутствующего ОКР и психоза является сложным. Новейшие атипичные антипсихотики иногда ассоциированы с возобновлением или ухудшением проявлений ОКР, которыми можно управлять при помощи смены лечения, но люди с преморбидным и устойчивым ОКР нуждаются в других вмешательствах, включая КПТ, и, если это не помогает, – в дополнительном лечении антидепрессантами, нацеленными на симптоматику ОКР.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) часто сопутствует первичному психозу и требует специфических вмешательств, а также является возможным предвестником устойчивости к лечению. Невосприимчивые к лечению психотические симптомы с относительной сохранностью интеллектуальной функции также отмечаются у людей, имевших предшествующие расстройства пищевого поведения за несколько лет до манифестации психоза, причем недавние исследования говорят о встречаемости таких ситуаций в 10% случаев при шизофрении¹⁹⁶. Подобные случаи, как и ПТСР, могут потребовать более высоких доз антипсихотических препаратов. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) в детстве также позволяет предположить более высокий риск психоза впоследствии, однако существенным образом не влияет на проявления болезни¹⁹⁷.

Психотические симптомы часто возникают вследствие употребления психоактивных веществ, в особенности хронического злоупотребления каннабисом, а также применения амфетаминов, кокаина, галлюциногенов, опиоидов, фенциклидина, седативных/снотворных препаратов и алкоголя. Если галлюцинации и бред выходят за рамки тех, что обычно наблюдаются при интоксикации психоактивными веществами или в связи с синдромом отмены, то следует рассмотреть диагноз психоза, вызванного приемом таких веществ.

Многие люди, уже имеющие высокий риск психоза, употребляют психоактивные вещества, и их психотические симптомы могут не исчезать после того, как пройдет интоксикация или синдром отмены, что может указывать на первичное психотическое расстройство. Исследования предшествующих психиатрических симптомов могут пролить свет на дифференциацию между психозом, вызванным употреблением психоактивных веществ, и первичным психозом.

Люди с психозом более чем в 4 раза чаще употребляют психоактивные вещества по сравнению с общей популяцией и имеют еще более высокий относительный риск развития никотиновой зависимости¹⁹⁸. Вмешательства, нацеленные на употребление/злоупотребление психоактивными веществами, часто являются важным компонентом плана лечения.

Психотические симптомы, возникающие в контексте общей задержки развития, расстройств коммуникации, берущих начало в детском возрасте, или расстройств аутистического спектра, не считаются первичными психотическими расстройствами, если только не сопровождаются появлением выраженного бреда или галлюцинаций, сохраняющихся по крайней мере в течение 1 мес или меньше, если они успешно поддаются лечению. Психотические симптомы у людей с расстройствами развития бывают устойчивы к лечению антипсихотиками¹⁴², что, вероятно, говорит об их особой природе. Необходимы дополнительные исследования, которые позволили бы определить характеристики пациентов с расстройствами развития, не откликающихся на лечение различными препаратами, для уточнения подходов к лечению.

Наконец, хотя подавляющее большинство людей с первичным психозом гораздо чаще оказываются в роли жертв различного рода злоупотреблений/правонарушений, а не в роли агрессоров, имеется небольшое увеличение риска ан-

тисоциальных проявлений у таких пациентов. Данная коморбидность редко принимается во внимание, но ее необходимо оценить и учесть при выработке плана лечения. Анти-социальные проявления не выявляются при предшествующих контактах с системой уголовного правосудия, что, к сожалению, достаточно часто имеет место среди людей с психозом. История антисоциальных проявлений в детстве и демонстративная черствость и безразличие по отношению к другим могут быть обнаружены при помощи Опросника для выявления психопатии Хэйра (*Hare Psychopathy Checklist-Revised*)¹⁹⁹.

СОПУТСТВУЮЩИЕ СОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Люди с первичным психозом подвержены повышенной заболеваемости и смертности от различных соматических заболеваний, в особенности от кардиометаболических болезней, что приводит к значительному сокращению ожидаемой продолжительности жизни¹¹. Хотя частично это объясняется метаболическими побочными эффектами антипсихотических лекарств, нездоровый образ жизни и поведение еще больше повышают риск соматических осложнений и заболеваний. Несмотря на многочисленные призывы серьезно относиться к физическому здоровью, скрининг, диагностика и контроль за аспектами, связанными с физическим здоровьем людей с первичным психозом, остаются на неудовлетворительном уровне, даже в странах с высоким уровнем дохода. Таким образом, улучшение состояния соматического здоровья у этих пациентов имеет важное значение, и аспекты физического здоровья должны выходить на первый план при назначении лечения антипсихотическими препаратами^{11, 200-203}.

У трети людей с первичным психозом развивается метаболический синдром²⁰⁴, который характеризуется одновременным проявлением тяжелых метаболических отклонений (абдоминального ожирения, нарушения толерантности к глюкозе или возникновения инсулинорезистентности, дислипидемии и артериальной гипертензии)²⁰¹. Данные метаанализа показывают, что, в сравнении с общей популяцией, у этих людей в 1,9 раза повышен риск развития такого синдрома²⁰⁴.

Первичный психоз также является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа^{205, 206}. Согласно крупному метаанализу, диагноз шизофрении повышает риск ишемической болезни сердца в 1,5–1,6 раза²⁰⁷. Риск развития сахарного диабета 2 типа у людей с шизофренией в 2 раза выше, чем в среднем в популяции²⁰⁶.

Поскольку отдельные компоненты метаболического синдрома имеют решающее значение для прогнозирования возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, рака и других сопутствующих заболеваний, они должны быть выявлены в самом начале их проявления, приняты во внимание при выборе медикаментозного лечения и находиться под регулярным контролем в ходе лечения²⁰⁸. Среди антипсихотиков второго поколения клозапин и оланзапин ассоциированы с наиболее высокими кардиометаболическими рисками, а наименьшие риски представляют арипипразол, зипрасидон, лurasидон и амисульприд²⁰⁷.

Врачам следует контролировать массу тела каждого пациента при каждом визите. Центральный/абдоминальный тип ожирения более решительно коррелирует с инсулинорезистентностью и более связан с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у людей с первичным психозом, чем общая масса тела или индекс массы тела. Измерение окружности талии, таким образом, является лучшим способом оценки данных

рисков и может выполняться при помощи обыкновенной сантиметровой ленты. Окружность талии следует измерять в средней точке между последним ребром и подвздошным гребнем. Пороговые значения для связанных с ожирением повышенных рисков для здоровья – 94 см для мужчин и 90 см для женщин (впрочем, эти значения несколько ниже для азиатов и жителей Южной и Центральной Америки)²⁰⁸.

Артериальная гипертензия повышает риски множества сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя в разных рекомендациях встречаются различные определения гипертензии, любое систолическое давление выше 120 мм рт. ст. связано с увеличением сердечно-сосудистых рисков. Мониторинг артериального давления, таким образом, должен стать частью рутинного обследования пациентов с первичным психозом. Памятка по правильному измерению артериального давления разработана Американским колледжем кардиологии/Американской ассоциацией сердца (*American College of Cardiology/American Heart Association – ACC/AHA*)²⁰⁹. Важно отметить, что для подтверждения диагноза повышенного артериального давления/гипертензии необходимы повторные измерения с 1–2-минутными интервалами, а также проведение таких измерений вне медицинского учреждения. При первом посещении врача давление должно быть измерено на обеих руках. В дальнейшем оно должно измеряться на той руке, на которой было получено более высокое значение²⁰⁹.

Важно также подсчитать и держать под контролем общий сердечно-сосудистый риск пациента. Рядом организаций и консенсусных панелей, включая Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) и Британские медицинские сообщества (*Joint British Societies – JBS*), были опубликованы онлайн-инструменты для подсчета риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на основании нескольких клинических параметров, таких как возраст, пол, артериальное давление, курение, уровень общего холестерина и наличие/отсутствие сахарного диабета²¹⁰⁻²¹². Цель таких прогнозов – помочь сообщить пациенту о риске, чтобы он мог обратиться за консультацией (и, если необходимо, лечением), необходимой в соответствии с его уровнем риска.

Выявление и управление всеми модифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска у людей с первичным психозом, такими как курение, нездоровое питание, ожирение, сидячий образ жизни, употребление алкоголя, сахарный диабет и дислипидемия, столь же важны, как контроль за артериальной гипертензией для снижения общего сердечно-сосудистого риска^{213, 214}. Исследования показывают, что среди людей с шизофренией значительно более высокими показателями курения, в том числе заядлого, и никотиновой зависимости, а также что они потребляют большее количество пищи и имеют менее здоровое питание, чем население в целом²⁰³. Кроме того, более половины людей с шизофренией (55%) не соблюдают рекомендации по физической активности и ведут сидячий образ жизни более 8 ч в день^{203, 215}. Один из пяти пациентов имеет или имел расстройство, связанное с употреблением алкоголя²⁰³.

Про общему правилу, каждому пациенту должна быть выполнена электрокардиограмма перед назначением антипсихотических препаратов, ассоциируемых с удлинением интервала QT. Более того, данные лекарства не следует назначать пациентам, имеющим диагностированные болезни сердца, синкопальные состояния в анамнезе, семейную историю внезапной сердечной смерти в раннем возрасте (особенно у обоих родителей) или синдром удлиненного интервала QT²⁰⁸.

Вне зависимости от возраста и наличия других факторов риска очень важно проводить периодический мониторинг пациентов с первичным психозом на предмет гипергликемии, и возможность тестирования должна быть рассмотре-

на в самом начале лечения. Тесты при помощи прокола пальцев, обеспечивающие мгновенное считывание точного или ориентировочного показателя уровня глюкозы в крови, должны проводиться на старте лечения, 3 мес спустя в целях выявления ранней гипергликемии и затем ежегодно²⁰⁸. Эти интервалы мониторинга, тем не менее, носят рекомендательный характер и должны пересматриваться с учетом того, какой антипсихотик назначен пациенту. В идеале глюкозу крови следует оценивать натощак, так как именно этот показатель наиболее чувствителен в отношении выявления нарушений углеводного обмена. Общепринятое тестирование на выявление гипергликемии включает в себя определение уровня глюкозы плазмы натощак, пероральный глюкозотолерантный тест и определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Ввиду того, что комплаентность у этой группы пациентов может представлять проблему, возможно, следует предпочесть тест на определение HbA_{1c} тесту на определение уровня глюкозы натощак в качестве скрининга²¹⁶.

Параметры липидов, особенно триглицериды и уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), также должны быть оценены в начале лечения, через 3 мес и затем через 12 мес. Если нет аномальных значений, то более частый контроль не требуется²⁰⁶. В голодании перед сдачей анализов на определение липидного профиля обычно нет необходимости.

Консультирование по вопросам индивидуального образа жизни и психообразование, нацеленные на мотивацию к здоровому образу жизни, должны рассматриваться в качестве первоочередных стратегий предотвращения и управления коморбидными соматическими состояниями у пациентов с первичным психозом^{203,216-218}. Следует рекомендовать пациентам как минимум 30 мин физической активности средней интенсивности в течение по крайней мере 5 дней в неделю²¹⁵. Сегодня в свободном онлайн-доступе для врачей имеется электронное пособие от Национального центра отказа от курения (*National Centre for Smoking Cessation*), которое может помочь приобрести ключевые знания и навыки для обеспечения пациентам эффективной поведенческой поддержки в отказе от курения²⁰³.

Если вмешательства, касающиеся образа жизни, оказываются неэффективными в отношении сопутствующих проблем с соматическим здоровьем, может потребоваться медикаментозное лечение²⁰⁸. Метформин является ведущим препаратом для управления набором веса при лечении антипсихотиками и обладает дополнительным преимуществом в виде снижения заболеваемости сахарным диабетом 2 типа у пациентов с гипергликемией. Все больше данных также указывают на то, что, наряду с гипогликемическим эффектом, метформин обладает кардиопротективными свойствами²¹⁹. Бупропион и варениклин имеют доказанную эффективность в отношении отказа от курения у людей с первичным психозом^{220,221}.

В случаях, когда проблемы соматического характера – такие как гипергликемия, гиперлипидемия или гиперпролактинемия – являются следствием лечения антипсихотиками, следует рассмотреть снижение дозировки или замену препарата на другой, с более низким профилем риска, если это представляется безопасным и осуществимым^{202,208}. Пациенты, получающие лечение клозапином, требуют специального наблюдения, так как данный препарат может запустить неблагоприятные реакции, связанные с физическим состоянием (агранулоцитоз, миокардит и кардиомиопатию, кардиометаболические заболевания), которые могут стать серьезными проблемами²⁰².

Предотвращение проблем с физическим здоровьем у людей с первичным психозом за счет следования здоровому образу жизни представляется более эффективным, чем вмешательства после обнаружения значимых отклонений в

клинических или биологических показателях в ходе кардиометаболического скрининга²²². Все больше данных указывают на то, что цифровой мониторинг здоровья, т.е. применение технологий (приложений для смартфона, фитнес-трекеров) в практике оказания медицинских услуг, может играть важную роль в предотвращении коморбидных соматических патологий²²³, хотя их применимость и клиническая полезность в отношении пациентов с первичным психозом еще должны быть обоснованы.

СЕМЕЙНАЯ ИСТОРИЯ

Для психозов шизофренического спектра семейная история расстройства является одним из мощнейших известных факторов риска. По данным метаанализа, наличие расстройства у родителя связано с 7,5-кратным увеличением риска шизофрении у детей²²⁴.

Тем не менее лишь меньшинство людей с диагнозом шизофрении имеет положительную семейную историю такого расстройства. В имитационном исследовании комплексных полигенетических заболеваний было подсчитано, что 83–90% людей с шизофренией из обычных семей (в среднем с двумя детьми) не имеют никого из родственников первой, второй или третьей линии с заболеванием²²⁵. Столь высокая доля спорадических случаев является ожидаемой в рамках полигенетической модели, принимая во внимание низкий уровень распространенности данного расстройства²²⁵.

Клиническая оценка семейной истории пациента с первичным психозом должна принимать во внимание не только шизофрению. Клинически диагностированная шизофрения может быть ассоциирована с наличием ряда различных психических расстройств у родственников первой линии, и случаи шизофрении в популяции чаще могут быть связаны с семейной историей нешизофренических расстройств, чем с семейной историей собственно шизофрении²²⁶. Эти выводы отражают данные исследований молекулярной генетики, которые говорят о том, что две трети сочетаний генов являются общими для шизофрении, биполярного расстройства и большого депрессивного расстройства, а также что существуют пересечения между ними и вариациями генов, ассоциируемых с аутизмом, СДВГ и интеллектуальными нарушениями^{227,228}. Таким образом, при клинической оценке семейной истории пациентов с первичным психозом необходимо рассматривать весь спектр психических расстройств. Учитывая высокие показатели распространенности психических расстройств в течение жизни, позитивная семейная история в широком смысле этого понятия может быть выявлена у значительной доли пациентов.

Клиническая интерпретация наличия семейной истории психического расстройства является сложным делом и выходит за рамки «генетической обремененности». Полигенетические показатели риска шизофрении, по всей видимости, опосредуют менее 20% от влияния фактора семейной истории²²⁹. Вероятно, отчасти это может быть объяснено тем, что в особенности родительская семейная история также испытывала влияние факторов внешней среды, таких как высокий уровень осложнений беременности и родов^{230,231}, взросление в неблагоприятной домашней обстановке²³², помещение в детские учреждения²³³, высокий уровень разводов, проблемы в отношениях между родителями²³⁴ и плохая успеваемость в школе²³⁵. Существенность того влияния, которое оказывает взросление с родителем, имеющим тяжелое психическое расстройство, на психологическое и социальное развитие, недавно пересматривалась²³⁶. Таким образом, положительная семейная история должна дополняться изучением влияния психопатологии родителей на развитие человека и оценкой связанных с этим клинических потребностей.

Семейная история также имеет непосредственное клиническое значение, так как первый эпизод первичного психоза чаще всего случается в тот период, когда пациент все еще зависит от своих родителей и/или проживает с ними. Факт наличия психопатологии у родителей может указывать на вероятную сниженную жизнестойкость у такой семьи и ее повышенную нуждаемость в поддержке²³⁶.

У пациентов с первичным психозом семейную историю психических расстройств можно изучать при помощи структурированных интервью либо скрининговых инструментов. Проведение структурных интервью, таких как Семейное интервью для генетических исследований (Family Interview for Genetic Studies)²³⁷ и Диагностическое интервью для генетических исследований (Diagnostic Interview for Genetic Studies)²³⁸, может занимать до нескольких часов. Для использования в клинической практике лучше подходят более короткие опросники или скрининги.

Скрининг семейной истории (*Family History Screen – FHS*)²³⁹ собирает сведения о 15 психических расстройствах на протяжении всей жизни, а также о суицидальных попытках. Он проводится с информатором из числа членов семьи, который дает ответы о себе и других биологических родственниках (родители, сиблинги и дети). Скрининг начинается с общих вопросов о симптомах, лечении и ухудшениях, далее следуют более специфические вопросы о психопатологии. FHS занимает от 5 до 20 мин, так как каждый вопрос задается только один раз о всех членах семьи как о единой группе.

Семейная история нуждается в переоценке со временем, поскольку на изначальный момент еще не все родственники пациента могли пройти свой период риска манифестации какого-либо психического расстройства. Также может появиться новая информация, ранее не попадавшая в поле внимания из-за трудностей с воспоминанием или нехватки данных.

Есть некоторые доказательства тому, что семейная история психоза может влиять на прогноз. К примеру, в нескольких метаанализах такая история была ассоциирована с более неблагоприятными исходами расстройства, особенно в отношении негативных симптомов²⁴⁰, исходов, связанных с трудоустройством, и общих исходов²⁴¹. Впрочем, размеры эффекта были сравнительно небольшими. Более ранний возраст начала болезни также был ассоциирован с семейной историей²⁴⁰, и этот вывод является клинически значимым, так как данная переменная ассоциирована с более неблагоприятными клиническими и социальными исходами²⁴². Нет подтверждений тому, что фактор пола каким-либо образом смягчает влияние семейной истории на исходы. Тем не менее отмечалось, что, хотя у мужчин чаще наблюдаются негативные симптомы, чем у женщин, это может не относиться к тем, кто имеет семейную историю расстройства²⁴².

В недавнем Шведском национальном исследовании реестров и генома (*Swedish National Register and Genomic Study*)²⁴³ была выявлена связь семейной истории с повышенным риском устойчивости к лечению у пациентов с шизофренией. В подгруппе случаев с геномными данными не было обнаружено значимой связи между показателями генетических рисков четырех психических расстройств и устойчивостью к лечению. Впрочем, необходимы дальнейшие исследования того, ассоциированы ли показатели генетических рисков с клиническими исходами по отдельности либо в комбинации с данными о семейной истории.

Таким образом, определяемая в широком смысле семейная история психических расстройств может оказывать воздействие на психосоциальное развитие пациентов и клинически значимым образом влиять на жизнестойкость семьи. Семейная история может с достаточной надежностью оцениваться у пациентов с первичным психозом в рутинной

клинической практике при помощи кратких скрининговых инструментов. Наличие семейной истории расстройства ассоциировано с более ранним возрастом начала болезни и может влиять на исход.

АКУШЕРСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Акушерские осложнения относятся к числу наиболее воспроизводимых средовых факторов риска для психозов шизофренического спектра. В них входит ряд различных факторов, представляющих угрозу для нормального развития мозга ребенка.

Значимость связи между осложнениями при родах и шизофренией была установлена в работах скандинавских исследователей^{244,245} в 1970-х гг. и в дальнейшем. Их открытия внесли вклад в формулировку модели нейроразвития для шизофрении в 1987 г.^{133,246}

Данная тема подробно рассматривалась Саппон и соавт.²⁴⁷ Их метаанализ проспективных популяционных исследований выявил, что с дальнейшим развитием шизофрении были значимо связаны три группы осложнений: а) осложнения беременности (кровотечения, диабет, резус-конфликт, преэклампсия); б) нарушения роста и развития плода (низкий вес при рождении, врожденные пороки развития, уменьшенная окружность головы); и в) осложнения в родах (атония матки, асфиксия, экстренное кесарево сечение). Впрочем, показатели размеров эффекта обычно были менее 2.

Совсем недавно Davies и соавт.²⁴⁸ выполнили метаанализ пре- и перинатальных факторов психоза в целом, который во многом подтвердил выводы Саппон. Оба метаанализа пришли к заключению, что факторы, связанные с гипоксией и аноксией плода, когда развивающийся мозг испытывает нехватку кислорода, относятся к числу наиболее неизменно значимых.

В клинической практике всегда следует спрашивать пациентов, не известно ли им о каких-либо акушерских инцидентах, пережитых ими при рождении. Небольшая часть пациентов может знать об этом, особенно если инциденты были серьезными или угрожали их жизни (например, преждевременные роды, экстренное кесарево сечение, «синий» при рождении ребенок или помещение в инкубатор). Однако, вероятнее всего, пациент не будет располагать информацией о данных аспектах своей жизни.

Эту нехватку информации нельзя воспринимать так, как будто бы никаких подобных инцидентов не случилось. Следовательно, при любой возможности будет разумным спросить родителей пациента, особенно мать, о ее беременности и рождении пациента. Обычно матери помнят серьезные события (например, преэклампсию, извлечение ребенка с помощью щипцов), хотя могут забывать не столь значительные детали (дородовые кровотечения)²⁴⁹. Отцы менее надежны в этом отношении.

Памятка Льюиса-Мюррея (*Lewis-Murray checklist*)^{246,250} может быть использована для ранжирования информации, полученной из интервью с матерью. Она охватывает следующие 16 осложнений: краснуха и сифилис во время беременности, резус-конфликт, дородовое кровотечение, тяжелая преэклампсия, преждевременное излитие околоплодных вод, роды длительностью свыше 36 ч, осложненные роды близнецов, выпадение пуповины, гестационный возраст менее 37 нед или свыше 42 нед, экстренное кесарево сечение, тазовое или патологическое предлежание плода, наложение акушерских щипцов, вес при рождении менее 2 кг, помещение в инкубатор более чем на 4 нед. Каждому из осложнений присваиваются баллы. Пороговые значения устанавливаются как «определенный» или «неоднозначный»²⁵⁰.

Если выяснить факты крайне важно, но получить их от матери не удается, то идеальным вариантом будет запро-

силь оригинальную документацию о рождении. Здесь также может быть применена памятка Льюиса-Мюррея. Однако более подробной является шкала МакНейла-Сьестрема (*McNeil-Sjöström scale*)²⁵¹, которая специально была сконструирована для работы с записями о рождении. Работа с ней занимает больше времени, но дает гораздо более детализированную информацию. Поэтому она чаще используется в исследованиях, чем в клинической практике.

В проспективных исследованиях изучались общие долговременные последствия для детей, переживших акушерские осложнения^{252,253}. Они продемонстрировали, что ранние угрозы для мозга, особенно приводящие к перивентрикулярным кровотечениям, ассоциированы с уязвимостью в отношении не только психоза, но и нарушений нейроразвития, таких как СДВГ и аутизм. Распространенными являются когнитивные проблемы (включая низкий IQ), а также неврологические дефициты, от слабых проявлений до детского церебрального паралича. Нейровизуализационные исследования показали, что когда дети, пережившие перивентрикулярное кровотечение, достигают взрослого возраста, у них наблюдаются избыточные структурные аномалии головного мозга, например, увеличение желудочков и истончение коры, а также дофаминергические нарушения, напоминающие те, что обнаруживаются у пациентов с шизофренией^{253,254}.

Если в анамнезе имеется история серьезных акушерских инцидентов, то какое воздействие это оказывает на пациента? Оно может отсутствовать вовсе, так как подавляющее большинство детей, переживших подобные события, развиваются совершенно нормально; психоз может быть случайностью. Тем не менее событие может представлять особую значимость, если у пациента присутствуют мягкие неврологические проявления или проблемы развития в детстве (запоздалые достижения в развитии, более низкий IQ, чем у сиблингов, психиатрические или поведенческие проблемы в детстве, в особенности СДВГ).

В случае обнаружения чего-либо из перечисленного требуется дальнейшее обследование. В частности, структурное магнитно-резонансное исследование (томография) (МРТ) может быть полезно для проверки наличия каких-либо признаков раннего повреждения мозга: увеличение желудочков, уменьшение гиппокампов или истончение коры головного мозга могут указывать на его существенность. Нейропсихологическое тестирование может помочь в оценке общего интеллектуального функционирования или каких-либо специфических изменений. По неизвестным причинам плод или ребенок мужского пола более уязвим к долгосрочным нейропсихиатрическим последствиям ранних повреждений мозга.

Имеет ли факт наличия представляющегося важным акушерского инцидента какое-либо значение в отношении оказания помощи пациенту? Не напрямую, но все же это очевидным образом вносит вклад в характеристику индивидуального случая. Такие события могли вызвать задержки развития в детстве и иные поведенческие проблемы задолго до начала психоза; они также могут объяснять когнитивные изменения и аномалии, выявленные в результате МРТ. Более того, это может помочь родителям понять, почему у их сына или дочери случился психоз, и снизить их беспокойство по поводу того, что это они могли стать причиной болезни, совершив какую-либо ошибку в выполнении своих родительских обязанностей.

Конечно, необходимо помнить о том, что факторы риска психоза редко срабатывают в одиночку, и акушерские осложнения могут быть пусковым фактором в дополнение к генетической предрасположенности или наряду с другими факторами риска внешней среды, такими как миграция или употребление каннабиса.

РАННИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Данные эпидемиологических исследований указывают на то, что неблагоприятная внешняя среда в сензитивный для нейроразвития период ассоциирована с повышенным риском первичного психоза в дальнейшей жизни. Метааналитические оценки размеров эффекта в отношении риска первичного психоза разнятся для различных факторов, в том числе неблагоприятных событий в детстве (смерть одного или обоих родителей, жестокое обращение, пренебрежение и травля), городской среды, миграции и принадлежности к этническим меньшинствам (что, вероятно, может сыграть свою роль из-за неблагоприятных социально-средовых условий)²⁵⁵⁻²⁵⁷.

Эффекты от ранних воздействий представляются сложными, динамичными и взаимосвязанными друг с другом²⁵⁸. Неблагоприятные условия в детстве являются воплощением комплексной этиологии первичного психоза. Например, сексуальное насилие в детстве, помимо первичного психоза, ассоциировано с широким спектром исходов для психического и физического здоровья, от ожирения до депрессии и злоупотребления психоактивными веществами²⁵⁹, которые также самостоятельно связаны с повышенным риском психоза и неблагоприятными исходами среди людей с психозом.

Пагубное влияние неблагоприятных условий в детстве также, по всей видимости, носит дополнительный характер²⁶⁰. В этом смысле могут иметь место разнообразные как причинно-следственные, так и непричинные траектории между данными неблагоприятными условиями и первичным психозом, так что связь между этими условиями и психозом может частично зависеть и от общего пагубного влияния на благополучие. Далее, результаты исследований позволяют предположить существование взаимосвязи между генетическими и средовыми факторами, так как связь между неблагоприятными условиями в детстве и первичным психозом еще больше нарастает в зависимости от повышенной генетической уязвимости²⁶¹.

Недавний метаанализ показал, что неблагоприятные условия в детстве ассоциированы с более неблагоприятными исходами лечения среди людей с диагнозом первичного психоза (ОШ=1,51; 95% ДИ: 1,08–2,10)²⁶². Такие условия также связаны с недостаточностью обращений за помощью в компетентные службы и с низкой приверженностью лечению²⁶³. Несмотря на нехватку более высококачественных данных из проспективных исследований на крупных выборках, эти результаты говорят о том, что важно учитывать факт неблагоприятных условий в детстве при прогнозировании течения болезни и разработке плана лечения. Таким образом, факт их наличия должен быть на рутинной основе проверяться у людей с первичным психозом.

Тем не менее оценка неблагоприятных условий в детстве может представлять сложность даже для опытного специалиста сферы психического здоровья. Во-первых, ретроспективный сбор данных может быть подвержен предвзятым воспоминаниям. Во-вторых, признание субъективного опыта, включая личное восприятие и смысл, которым наделяются неблагоприятные события, столь же важен, как и объективная оценка этих событий, если не важнее. В-третьих, социокультурное происхождение и особенности личности влияют на способность рассказывать о ранних неблагоприятных событиях и на их оценки, и это должно быть учтено. Наконец, тщательная оценка, принимающая во внимание время, продолжительность, тяжесть, частоту и тип неблагоприятного воздействия в детстве, даст больше результатов, но может быть сочтена отнимающей слишком много времени в условиях напряженной клинической работы.

Из всех многочисленных основанных на самоотчете или заполняемых медицинскими работниками инструментов скрининга или более подробной оценки воздействия неблагоприятных событий в детстве чаще всего используются Опросник детских травмирующих переживаний (*Childhood Trauma Questionnaire – CTQ*)²⁶⁴ и Опросник детского опыта запущенности и жестокого обращения (*Childhood Experiences of Care and Abuse – CECA*)²⁶⁵.

CTQ представляет собой инструмент самоотчета, поддерживаемый надежными психометрическими данными, полученными в различных популяциях и различных условиях по всему миру. Он включает 70 пунктов (28 в краткой форме CTQ), оцениваемых по 5-балльной шкале Лайкерта (от «1 – «никогда» до «5 – очень часто») и охватывающих пять доменов неблагоприятных воздействий в детстве: эмоциональное пренебрежение, физическое пренебрежение, эмоциональное насилие, физическое насилие и сексуальное насилие.

Простой и быстрый для заполнения (10–15 мин), опросник CTQ может служить полезным скрининговым инструментом, охватывающим достаточно широкий круг неблагоприятных воздействий в детстве. Этот простой опросник можно интегрировать в стандартную электронную медицинскую документацию, что позволило бы обрисовать базовую перспективу истории ранних воздействий внешней среды²⁶⁶.

CECA дает возможность более детальной и контекстуальной формальной оценки неблагоприятных воздействий в детстве, измеряя частоту, распространенность и интенсивность физического и сексуального насилия, неприязненного отношения со стороны матери или отца и пренебрежения. Однако этот инструмент требует по крайней мере часового интервью и специальной подготовки интервьюера.

Опросник ретроспективной травли (*Retrospective Bullying Questionnaire*) оценивает частоту, интенсивность и длительность физического, эмоционального и межличностного преследования в начальной и средней/старшей школе²⁶⁷.

Необходимо отметить, что эти инструменты были сконструированы для сбора информации в контексте исследований, и данные об их применении в клинической практике остаются ограниченными²⁶⁸. Кроме того, неблагоприятные воздействия в детском возрасте, в основном оставаясь неизменными по своей сути, могут со временем принимать новые формы (например, кибербуллинг). Эти вновь возникающие формы ранних неблагоприятных воздействий тоже следует принимать во внимание.

Метаанализ 12 исследований показал, что сфокусированная на травме КПТ (например, последовательная воображаемая экспозиция, когнитивное реструктурирование) и десенсибилизация и переработка движением глаз приводят к небольшим улучшениям в позитивной симптоматике незамедлительно после лечения ($g=0,31$, 95% ДИ: 0,55–0,06), но не при последующем контроле, при этом не было выявлено влияния на негативную, депрессивную или тревожную симптоматику²⁶⁹. Более комплексный систематический обзор не смог предоставить убедительных высококачественных доказательств эффективности ориентированных на травму психотерапевтических вмешательств у пациентов с психотическими симптомами²⁶³.

Учитывая ограниченные преимущества современных сфокусированных на травме психотерапевтических вмешательств, а также потребность в дальнейших исследованиях с низким риском систематической ошибки, данные вмешательства не могут быть рутинно рекомендованы для пациентов с первичным психозом, имеющих историю ранних неблагоприятных воздействий, особенно при ограниченных ресурсах психиатрических служб. Однако они, несомненно, могут быть рассмотрены для применения в индивидуальных случаях.

Сфокусированная на травме психотерапия должна быть приспособлена к потребностям людей с первичным психозом. Необходимы рандомизированные контролируемые исследования для установления оптимальной продолжительности и интенсивности эффективного вмешательства. Также нужны исследования, содействующие стратегиям оказания медицинской помощи в том, чтобы выявлять людей, которым с высокой долей вероятности смогут помочь данные вмешательства.

С точки зрения здравоохранения ранние неблагоприятные воздействия являются управляемыми факторами, вносящими вклад в глобальное бремя психических расстройств, включая первичный психоз. Таким образом, конечной целью должно быть способствование созданию благоприятной среды для развития ребенка²⁷⁰.

НЕДАВНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Крупные стрессовые жизненные события, т.е. ситуации, приводящие к очень значительным позитивным или негативным изменениям в обстоятельствах жизни и/или включающие в себя элемент угрозы, могут быть тесно связаны с началом или рецидивом психоза.

Метаанализ сообщает о связи между крупными стрессовыми жизненными событиями и психотическими расстройствами и субклиническими психотическими переживаниями (отношение шансов около 3)²⁷¹. Впрочем, методологическое качество большинства включенных в него исследований было низким. Более того, часть связей можно объяснить общей базовой генетической предрасположенностью, повышающей риск психоза в той же степени, что и риск воздействия крупных жизненных событий²⁷².

С клинической точки зрения стрессовые жизненные события могут приобретать особую значимость, если им предшествуют неблагоприятные условия в детстве. В исследовании было установлено, что 47% эффекта от жестокого обращения в детстве опосредуют неблагоприятные события во взрослом возрасте, в частности связанные с насилием²⁷³. Помимо этого, в некоторых исследованиях отмечалось, что воздействие неблагоприятных условий в детстве также может повышать восприимчивость к стрессовым жизненным событиям²⁷⁴, что позволяет говорить о повышенной уязвимости к стрессу.

Для целей оценки «золотым стандартом» считается полуструктурированное интервью «Шкала жизненных событий и трудностей» (*Life Events and Difficulties Schedule – LEDS*), так как в нем учитываются такие факторы, как время, тяжесть и самостоятельность событий²⁷⁵. Однако оно требует много времени для проведения и оценок. В качестве альтернативы могут быть использованы такие опросники, как Шкала социальной реадaptации (*Social Readjustment Rating Scale – SRRS*)²⁷⁶, Шкала жизненных событий Психиатрического эпидемиологического исследовательского интервью (*Psychiatric Epidemiology Research Interview (PERI) Life Events Scale*)²⁷⁷ и Опросник стрессовых жизненных событий (*Questionnaire of Stressful Life Events – QSLE*)²⁷⁸.

Помимо стрессовых жизненных событий, субъективное ощущение перегруженности или невозможности контроля над требованиями внешней среды, вероятно, является еще одним связующим звеном между переживанием стресса и психозом. Проведенное на популяционном уровне исследование с участием 177 000 человек выявило убедительные доказательства в пользу связи между субъективно переживаемым стрессом и психотическими переживаниями²⁷⁹. Также данные позволяют предположить, что влияние переживаемого стресса более существенно у людей, которые ранее подверглись воздействию неблагоприятных событий в детском возрасте²⁸⁰.

ЗАЩИТНЫЕ ФАКТОРЫ/ЖИЗНЕСТОЙКОСТЬ

Хотя нужно учитывать, что переживаемый стресс не является независимым фактором внешней среды, но выступает во взаимосвязи с субъективным опытом человека, его оценка может иметь важное клиническое значение, если принимать во внимание его тесную корреляцию с уровнями выраженности психотических симптомов²⁷⁹, а также с прогнозированием их в будущем²⁸¹. Это можно сделать посредством таких инструментов, как Шкала переживаемого стресса (*Perceived Stress Scale*)²⁸² или Индекс психологического стресса (*Psychological Stress Index*)²⁸³.

Сиюминутные оценки, фиксирующие симптомы, чувства и контекст несколько раз в день на протяжении нескольких дней, могут быть даже более подходящим методом для оценки повседневного жизненного стресса и чувствительности человека к нему²⁸⁴. Новейшие цифровые технологии, такие как мобильные приложения, могут помочь во внедрении таких методов в стандартную клиническую практику²⁸⁶.

Имеются основанные на доказательных данных методы, которые могут помочь уменьшить воздействие как стрессовых жизненных событий, так и повседневного стресса у пациентов с психозом, например, КПТ психоза (КПТп), физические упражнения, терапия осознанности (*mindfulness*) и терапия принятия и ответственности.

Другой фактор внешней среды, способный оказать влияние на начало или рецидив психоза, – это употребление запрещенных психоактивных веществ, особенно каннабиса. Метаанализы сообщают о 2–3-кратном возрастании риска психоза у часто употребляющих людей, при этом есть четкие данные о взаимосвязи с дозой²⁸⁵. Этот риск может быть еще выше при более раннем возрасте начала употребления, при семейной истории психоза или употреблении сортов каннабиса с высоким уровнем содержания тетрагидроканнабинола²⁸⁶. Люди, имеющие историю воздействия тяжелых травматических событий в детстве, также, по всей видимости, более чувствительны к индуцирующим психоз эффектам каннабиса²⁸⁶.

Согласно результатам систематического обзора, примерно у трети пациентов с психозом регистрировалось клинически значимое употребление каннабиса при первом эпизоде, а время, прошедшее между первым употреблением и первым проявлением психоза, составляло в среднем около шести лет. В течение первых десяти лет после первого эпизода около половины ранее употреблявших людей прекращали курение каннабиса. Те, кто продолжали, имели более высокие уровни рецидивов, более продолжительные госпитализации и более тяжелые психотические симптомы, чем люди, отказавшиеся от употребления каннабиса, или те, кто его не употребляли²⁸⁷. Часть этих эффектов может быть опосредована более низкой приверженностью лечению среди людей, употребляющих каннабис²⁸⁸. Важно отметить, что прекращение употребления каннабиса может привести к улучшению в психотической симптоматике до уровня, соответствующего не употребляющим пациентам²⁸⁸.

Оценка употребления каннабиса может производиться при помощи новейшей версии Опросника опыта употребления каннабиса (*Cannabis Experience Questionnaire*)²⁸⁹. К сожалению, лечение от употребления каннабиса у пациентов с психотическими расстройствами остается проблемой: метаанализ не выявил доказательств эффективности в отношении частоты употребления ни у одного из видов вмешательств, хотя есть некоторые данные о снижении количества употребления и сокращении позитивной симптоматики, ассоциированных с мотивационными вмешательствами, как в рамках, так и вне КПТп²⁹⁰. Также на данный момент нет убедительных доказательств эффективности заместительной фармакологической терапии.

При первичном психозе личностные и социальные защитные факторы и индивидуальный уровень жизнестойкости могут опосредовать связь между факторами болезни, такими как когнитивные нарушения и тяжесть негативной симптоматики, а также исходами, например, профессиональным функционированием и возможностями обучения.

Защитные факторы включают в себя хорошие копинг-способности и навыки решения проблем, более высокий уровень образования, социальную и эмоциональную поддержку, участие в социальной жизни, экономическую/финансовую безопасность^{40,291-294}. Под жизнестойкостью понимается способность положительно адаптироваться к неблагоприятным психологическим факторам. К аспектам жизнестойкости относятся положительный образ себя, самоконтроль, когнитивная гибкость, социальная компетентность, эмоциональная саморегуляция, личная эффективность и оптимизм^{293,295-298}.

Учитывая, что ни один защитный фактор или аспект жизнестойкости не является «первичным» фактором, вносящим вклад в функционирование людей с первичным психозом, важно рассматривать несколько факторов для понимания их относительного вклада^{296,299}. Некоторые факторы оказывают непосредственное влияние на функционирование, в то время как другие опосредуют связь между одним из факторов болезни и повседневным функционированием. Например, позитивный копинг и жизнестойкость частично опосредуют связь между негативными симптомами и уровнем инвалидности при первичном психозе^{99,100,298}.

Оценка защитных факторов и характеристик жизнестойкости у человека с первичным психозом – важный шаг в разработке целенаправленного плана ведения пациента. Количество защитных и связанных с жизнестойкостью факторов достаточно велико. У конкретного пациента может наблюдаться нехватка некоторых, но не всех факторов. Хотя единый «золотой стандарт» оценки защитных факторов или характеристик жизнестойкости отсутствует, есть несколько инструментов, из которых могут выбирать врачи. Анализ общих баллов или отдельных пунктов из этих методик может быть использован для персонализации подхода к лечению.

Краткий опросник COPE (*Brief COPE – BC*)³⁰⁰ – это основанный на самоотчете опросник, состоящий из 14 субшкал и 28 пунктов, по два пункта на субшкалу. Более высокий балл соответствует более высокой интенсивности использования конкретной копинг-стратегии. BC включает в себя пункты, оценивающие «адаптивный» копинг (например, «Я предпринимал(-а) действия по улучшению ситуации» и «Я получал(-а) за эмоциональную поддержку от других людей») и «неадаптивный» копинг («Я прибежал(-а) к употреблению алкоголя или других наркотических веществ для того, чтобы улучшить свое состояние» и «Я критиковал(-а) себя»).

Упрощенный опросник стиля копинга (*Simplified Coping Style Questionnaire – SCSQ*)³⁰¹ – состоящий из 20 пунктов основанный на самоотчете опросник с двумя категориями: позитивные стили копинга (пункты 1–12) и негативные стили копинга (пункты 13–20). Пункты SCSQ позволяют измерять копинг «переоценки» (например, «Я пытаюсь увидеть положительные стороны в ситуации») и «поведенческий» копинг (например, «Я иду на компромисс»). Участники оценивают каждый пункт по баллам от «0 – никогда» до «3 – часто» в зависимости от той частоты, с которой они применяют указанную стратегию, когда имеют дело со стрессовой ситуацией или проблемой. Данная шкала может применяться для выявления стиля копинга, наиболее часто используемого пациентом. Низкие баллы по конкретным пунктам или низкие общие баллы указывают на то, что необходимо вмешательство для улучшения навыков копинга.

Опросник использования социальной сети (*Social Network Questionnaire – SNQ*)³⁰² может применяться для оценки структурных и качественных аспектов сети социальных связей пациента. Основанный на самоотчете опросник состоит из 15 пунктов, оцениваемых по 4-балльной шкале (от «1 – никогда» до «4 – всегда») и объединяемых в 4 фактора: качество и частота социальных контактов, практическая социальная поддержка, эмоциональная поддержка и качество близких отношений. Если уровень напряженности и критики в семье высок, а семейная поддержка является потенциальным защитным фактором, требующим улучшения, то может быть рекомендовано применение эмпирически обоснованных подходов, таких как семейное психообразование и семейная терапия.

Жизнестойкость может быть измерена при помощи Шкалы жизнестойкости для взрослых (*Resilience Scale for Adults – RSA*)³⁰³, состоящей из 30 пунктов, основанной на самоотчете и исследующей внутри- и межличностные факторы, которые могут способствовать адаптации в ситуациях, когда пациент сталкивается с неблагоприятными психологическими условиями. Пункты отражают шесть факторов: восприятие себя, восприятие будущего, структурный стиль, социальную компетентность, сплоченность семьи и социальные ресурсы. Общий балл по RSA может рассматриваться в качестве общего показателя жизнестойкости, где более высокий балл отражает более высокую жизнестойкость.

Шкала жизнестойкости Коннора-Дэвидсона (*Connor-Davidson Resilience Scale – CD-RISC*)³⁰⁴ состоит из 25 пунктов, оцениваемых по аналогии с шкалой Лайкерта от «0 – полностью неверно» до «4 – полностью верно». Пациенты оценивают каждый пункт в зависимости от того, как они чувствовали себя в течение последнего месяца. Общий балл – от 0 до 100, более высокий балл характеризует более высокую жизнестойкость. 3-факторная структура включает в себя настойчивость, силу и оптимизм, и каждый из факторов имеет адекватную внутреннюю надежность.

Опросник стилей восстановления (*Recovery Style Questionnaire – RSQ*)³⁰⁵ – инструмент самоотчета, состоящий из 39 пунктов и сконструированный для измерения двух различных стилей восстановления, именуемых «интеграцией» и «отстранением». Интеграция (к примеру, попытка понять свою болезнь и реалистично взглянуть на нее) ассоциирована с более благоприятными исходами, в отличие от стиля «отстранения», при котором люди пытаются скрывать, отрицать или преуменьшать серьезность психотического эпизода.

Связь между защитными факторами и жизнестойкостью и функционированием в жизни подчеркивает важность сотрудничества с пациентами при определении жизненных целей и выработке программ лечения. Психиатрические службы, способствующие повышению жизнестойкости, должны обеспечивать надежду, оптимизм, расширение прав и возможностей, фокус на личности (процесс «обретения себя заново» после начала психоза) и смыслах (отношение к симптомам, болезни и другим людям)³⁰⁶, а также укреплять способность уменьшать страдание^{307,308}. Восстановительные колледжи с участием других пациентов призваны содействовать этим процессам³⁰⁹.

ИНТЕРНАЛИЗОВАННАЯ СТИГМАТИЗАЦИЯ

Интернализованная стигматизация понимается как «обесценивание, стыд, скрытность и отстраненность, обусловленные применением негативных стереотипов к самому себе»³¹⁰.

Опросы, проводимые среди людей с шизофренией, говорят о том, что такие переживания являются распространенными либо типичными. Кросс-национальное исследование

с участием 14 европейских стран показало, что 43% пациентов с данным диагнозом имеют средний или высокий уровень интернализованной стигматизации³¹¹. В исследовании, проведенном в сельских регионах Китая, внутренняя стигма была выявлена почти у 95% людей с тяжелыми психическими расстройствами³¹².

С переживанием интернализованной стигматизации ассоциирован широкий круг факторов. Возможно, самый единый вывод заключается в тесной связи с низкой самооценкой. Повышенную внутреннюю стигматизацию также связывают с более низким качеством жизни и невысокими уровнями социального функционирования. Есть данные о том, что, как следует из названия самого термина, интернализованная стигматизация ассоциирована с пережитым опытом дискриминации со стороны других людей и часто является следствием этого. Имеются и клинические ассоциации, касающиеся связи между внутренней стигмой и симптомами депрессии. Дальнейшее развитие этой линии рассуждений приводит к тому, что повышенная внутренняя стигматизация может означать склонность к более высокому риску суицида.

Другие факторы контекста и внешней среды также, по всей видимости, вносят вклад в интернализованную стигматизацию, включая то, как психические расстройства бывают представлены в средствах массовой информации, а также объяснительные модели психических расстройств в культуре: так, представления о сверхъестественной природе расстройства являются наиболее распространенными среди людей с высокими уровнями внутренней стигмы. Такая стигматизация также позитивно ассоциирована с тяжестью психиатрических симптомов и негативно ассоциирована с приверженностью лечению³¹³.

Установлено несколько важных последствий от интернализованной стигматизации. Более высокие ее уровни связаны с более низкими показателями обращения за помощью, и это может быть особенно характерно для представителей этнических меньшинств и людей в возрасте. Анализ посредничества позволяет предположить, что особенно низкие показатели обращения за помощью могут наблюдаться среди людей, имеющих повышенные уровни как внутренней стигматизации, так и депрессии³¹³.

Внутренняя стигма также может стать потенциальным барьером при трудоустройстве, так как ожидание отвержения удерживает людей от поиска работы³¹⁴. В более широком смысле в публикациях отмечается, что интернализованная стигматизация является мощным препятствием на пути к выздоровлению среди людей с тяжелыми психическими расстройствами и может мешать установлению близких и интимных отношений и социальному функционированию.

Наиболее часто используемым инструментом формальной оценки внутренней стигмы является Шкала интернализованной стигматизации при психических расстройствах (*Internalized Stigma of Mental Illness – ISMI*)³¹⁵. Эта шкала была разработана в сотрудничестве с людьми, имеющими психические расстройства, и состоит из 29 пунктов, оцениваемых в баллах от «1 – не согласен» до «4 – полностью согласен». Она имеет внутреннюю согласованность и ретестовую надежность. Конструктивная обоснованность была подтверждена сравнением со шкалами, измеряющими схожие параметры при аналогичной методологии.

Балл по ISMI имеет позитивную корреляцию с показателями депрессивной симптоматики и негативную корреляцию с самооценкой, ощущением полноты своих прав и возможностей и ориентацией на выздоровление^{315,316}. Сегодня доступны версии шкалы на 47 языках, а также адаптированные варианты для людей с различными психическими расстройствами, их партнеров и лиц, осуществляющих уход за ними, и людей различного этнического происхож-

дения. Оценки этих версий шкалы показали их надежность и обоснованность применения к широкому спектру языков и культур, хотя не во всех версиях шкалы оцениваются все психометрические характеристики.

Интернализованная стигматизация имеет несколько ключевых последствий для клинической практики. Прежде всего, специалистам сферы психического здоровья необходимо признать, что внутренняя стигма среди пациентов с диагнозом первичного психоза, в особенности шизофрении, является распространенным явлением и может приносить им страдания. Таким образом, важно напрямую спрашивать пациентов о том, как они понимают свой диагноз психоза, и об их мнении о последствиях такой болезни. Это часто может привести к подробной дискуссии, призванной помочь пациенту исправить имеющиеся общие заблуждения, например, что психоз – это всегда хроническое заболевание с прогрессирующей инвалидностью, или что психоз означает, что он/она никогда не сможет работать или вступить в брак. Такие разговоры могут быть необходимы и членам семьи для того, чтобы сообщить о реальности перспективы выздоровления после психотического эпизода с акцентом на защите интересов пациента и семьи, укреплении уверенности в себе и полноте прав и возможностей³¹⁷.

Выявление интернализованной стигмы может иметь значимые последствия для выработки плана ведения пациента. Способствующие стигматизации контакты с медицинскими работниками могут ухудшить внутреннюю стигматизацию, и, таким образом, вмешательства, направленные на сокращение стигматизации среди медицинского персонала, могут внести вклад в ослабление внутренней стигмы. Группы по защите интересов и группы поддержки с участием других пациентов могут способствовать снижению стигматизации³¹⁸. На сегодняшний день имеются хорошо исследованные методы ослабления переживаемой стигматизации³¹⁹, и недавно появились данные о том, что наиболее благоприятное воздействие способны оказывать методы групповой терапии, а наиболее эффективным элементом вмешательства остается психообразование³²⁰.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сегодняшняя практика ведения пациентов с первичным психозом во всем мире часто характеризуется чрезмерным упрощением на нескольких разных уровнях.

Первый уровень – диагностика. Большинство посвященных лечению исследований и практических рекомендаций фокусируются на шизофрении, однако на это расстройство (согласно тому, как оно определено в DSM-III и последующих руководствах) приходится менее половины случаев первичного психотического расстройства и около четверти всех случаев психоза⁵. Таким образом, некорректно распространять на всех пациентов с первичным психотическим расстройством то, что было установлено в исследованиях применительно к людям с диагнозом шизофрении на основании DSM-III и позднее (например, в отношении нейрочкогний, социальных когний и социального функционирования), как и некорректно рассматривать всех пациентов с «психозом» (термин, который сегодня часто употребляется в качестве синонима для шизофрении или первичного психоза) как имеющих одинаковые потребности касательно лечения.

Далее, даже если диагноз был установлен на основании одной из действующих диагностических систем, что не всегда имеет место в разных клинических условиях по всему миру³²¹, мы не можем игнорировать тот факт, что определения всех первичных психотических расстройств, в частности шизофрении, различаются в DSM-5 и МКБ-11 по некоторым существенным аспектам, и что данные исследований, полученные на выборках пациентов с диагнозом шизо-

френии на основании DSM-III и позднее, не всегда могут быть применимы ко всем пациентам, чей диагноз шизофрении установлен согласно МКБ-10 или МКБ-11.

Следующий уровень чрезмерного упрощения касается оценки психопатологии. Широко признается, что шизофрения, как бы она ни была диагностирована, представляет из себя неоднородное явление. Как критерии в DSM-5, так и клиническое описание данного синдрома в МКБ-11 являются политетическими, так что пациент, имеющий только позитивные симптомы, минимальные социальные и нейрочкогнитивные нарушения и эпизодическое течение болезни со слабой или отсутствующей остаточной симптоматикой в интервалах между эпизодами, получит тот же диагноз, что и пациент с выраженными позитивными, негативными и дезорганизационными симптомами, серьезными социальными и нейрочкогнитивными нарушениями и непрерывным течением болезни. В отсутствие более целенаправленной клинической оценки за пределами диагноза как такового таких пациентов, вероятно, будут вести одинаково, хотя их потребности в лечении могут существенно отличаться.

Более того, потребности в лечении у конкретного пациента могут значительным образом меняться в зависимости от текущей стадии расстройства. И все же разделение на клинические стадии очень редко применяется в обычной практике, как и детальная оценка течения болезни вплоть до настоящего момента.

Третий уровень чрезмерного упрощения касается истории. Тот факт, что шизофрения (или «психоз»), несомненно, является разнородным состоянием, с множеством лежащих в его основе генетических и средовых уязвимостей и защитных факторов, задействованных в разной степени у каждого отдельного пациента, должен указывать на необходимость подробного изучения истории каждого пациента, с особым вниманием к таким из общепризнанных факторов уязвимости, как семейная история, история акушерских осложнений, ранние и недавние воздействия факторов внешней среды, в пользу которых имеются доказательные данные. Такая оценка может во многих отношениях повлиять на выбор и модуляцию различных компонентов плана ведения пациента. К сожалению, подобная оценка применяется в обычной клинической практике очень редко.

Четвертый уровень чрезмерного упрощения относится к выбору модальности лечения. Хотя каждый врач и исследователь согласится с тем, что ведение пациента с шизофренией (или «психозом») должно быть комплексным и состоять из нескольких компонентов, реальность во многих клинических контекстах по всему миру такова, что пациент получает только лишь лечение антипсихотическими препаратами плюс некоторую психосоциальную поддержку, которая, к тому же, может не обладать доказанной эффективностью. КПТ крайне редко используется в подавляющем большинстве клинических условий в мире, хотя имеются данные в пользу ее эффективности при первичном психозе⁷.

Пятый уровень чрезмерного упрощения связан с выбором конкретного вмешательства в рамках той или иной модальности лечения. В случае с фармакотерапией – хотя имеются предполагаемые различия между многими существующими препаратами по их эффективности в отношении позитивных и негативных симптомов²⁹, правда состоит в том, что эти различия в настоящий момент не столь явны, чтобы можно было руководствоваться ими при подборе медикаментозного лечения для конкретного пациента. Впрочем, верно и то, что имеются существенные различия между препаратами по их переносимости, что делает характеристику конкретного пациента с учетом физического здоровья и сопутствующих соматических заболеваний совер-

шенно необходимой для выбора препаратов^{207,322}. К сожалению, хотя с этим принципом, вероятно, согласятся все врачи, он не всегда транслируется повсеместно в рутинной клинической практике¹¹.

В отношении психосоциальных вмешательств за последние десятилетия накопилось достаточное количество исследований, и у нас есть некоторая ясная идея о том, что «работает» для пациентов с шизофренией (или «психозом») ³²³, а также, в определенной степени, о тех особенностях конкретного пациента, которые могут определять выбор и целевой характер того или иного вмешательства (см., к примеру, параграф настоящей работы, посвященный социальному функционированию). Тем не менее реальность такова, что психосоциальные вмешательства для пациентов с шизофренией (или «психозом») часто носят стереотипный характер (т.е. не адаптированы к характеристикам и потребностям конкретного пациента с учетом специфической стадии его/ее болезни) и не основаны на доказательных данных (тренинг социальных навыков, когнитивная реабилитация и семейные вмешательства, поддерживаемые исследованиями, определенно не входят в число наиболее часто используемых видов вмешательств по всему миру).

Шестой уровень чрезмерного упрощения может относиться к внедрению в обычную практику некоторых принципов, с которыми, вероятно, согласится подавляющее большинство врачей и ученых: ведение первичного психоза должно быть ориентировано на выздоровление; ведение должно происходить с учетом практических потребностей пациента; и план ведения должен быть согласован между врачом (врачами) и пациентом. В действительности нечасто бывает так, чтобы в обычной практике были обеспечены способствующая жизнестойкости терапевтическая среда и фокус на расширении прав и возможностей, личности, смысле и жизнестойкости; чтобы при выработке плана ведения пациента принимались во внимание его потребности, касающиеся трудоустройства, жилья, ухода за собой, социальных связей и образования; а также чтобы в реальности была обеспечена возможность обсуждения и совместного принятия решений¹³.

Следовательно, можно утверждать, что представление о биологических маркерах, которые могли бы направлять нас в выборе наиболее подходящего лечения для конкретного пациента (как это часто подчеркивается в публикациях), на сегодняшний день является лишь одной из наших неудовлетворенных потребностей, касающихся ведения пациентов с первичным психозом. К другим имеющимся потребностям относятся: а) такой подход к ведению пациентов, который принимал бы во внимание различные модальности лечения, эффективность которых подтверждена в исследованиях, и который воплощал бы основные принципы лечения, одобряемые подавляющим большинством врачей; и б) персонализация ведения на основании клинической характеристики конкретного пациента, помимо диагноза самого по себе, которая могла бы стать более системной после разработки стандартизированных инструментов принятия решений.

Данная работа представляет из себя попытку затронуть две эти последние неудовлетворенные потребности. Мы рассматриваем основные факторы (домены), которые должны быть затронуты при клинической характеристике конкретного пациента с первичным психозом с целью персонализации его ведения. Для каждого домена мы определяем круг доступных инструментов оценки, которые уже сейчас могут быть рассмотрены для применения в повседневной клинической практике и включены в комплексный набор методов, подлежащий проверке в рамках крупных наблюдательных исследований с целью простимулировать разработку стандартизированного инструментария для принятия решений¹⁵. Наконец, мы поощряем такую клиниче-

скую практику, которая принимает во внимание все доступные модальности лечения с доказанной эффективностью, учитывает практические потребности пациента и обеспечивает фокус на личности, смысле и жизнестойкости.

Некоторые могут возразить нам, утверждая, что врачи не любят использовать стандартизированные инструменты оценки в своей повседневной работе и что зачастую на практике они даже не прибегают к формальным диагностическим системам. Однако, как мы уже подчеркивали в работе, посвященной клинической характеристике пациентов с диагнозом депрессии¹⁴, наш опыт работы с упомянутыми выше диагностическими системами является весьма показательным в этом отношении. Хотя эти системы редко применяются в стандартной практике формально, некоторые элементы из их описаний основных психических расстройств большинству врачей удалось инкорпорировать в свои индивидуальные прототипы данных расстройств, так что надежность психиатрической диагностики сегодня намного улучшилась по сравнению с 1970 гг., хотя, несомненно, еще далека от оптимальной. Что-то подобное может произойти и в отношении клинической характеристики пациента с психозом или депрессией: хотя лишь небольшая часть врачей будет формально применять разработанные стандартизированные инструменты принятия решений, очень вероятно, что многие из них внедрят некоторые элементы этих инструментов в свою повседневную практику, что может сделать характеристику пациентов более надежной и клинически полезной, чем та, с которой мы имеем дело сегодня.

Хотя групповые сравнения составляют научную базу академической психиатрии и психологии, остается фактом то, что отдельные пациенты с большей вероятностью будут «обходить» групповые прогнозы, чем согласовываться с ними. Врачи сталкиваются с людьми, имеющими во многом уникальные комбинации симптомов, уникальные потребности и индивидуальный отклик на лечение. Если не принимать во внимание эту индивидуальность и неоднородность, то это может привести к разочарованию и растерянности у пациентов и тех, кто осуществляет за ними уход, по мере того, как групповые прогнозы не будут сбываться для них.

Кроме того, оценка и ведение первичного психоза – это не дело линейного руководства, а итеративный процесс «совместного выяснения», требующий прочных терапевтических отношений, основанных на искреннем интересе и любознательности, заботливом отношении и способности укреплять доверие и стимулировать мотивацию. Имеются данные, подтверждающие, что в сфере психического здоровья совместное принятие решений приводит к улучшению взаимоотношений между пациентом и врачом и к более благоприятным исходам^{162,163,324}. Качество помощи – это нечто динамическое, разноплановое и относительное, и оно формируется из непрерывного совместного процесса, происходящего между пациентом и врачом.

Мы надеемся, что данная работа внесет свой вклад в то, чтобы ведение пациентов с первичным психозом в мире стало менее стереотипным и более персонализированным в самом широком смысле этого слова. Мы открыты для комментариев и дополнений, которые могут быть учтены в последующих обновленных версиях данной статьи.

БЛАГОДАРНОСТИ

Johan Detraux и Davy Vancampfort (Университетский психиатрический центр Левенского католического университета, Кортенберг, Бельгия) участвовали в работе над разделом, посвященным сопутствующим соматическим заболеваниям. Erika Jääskeläinen (Университет Оулу, Финляндия) и John McGrath (Орхусский университет, Дания, и Университет Квинсленда, Сент-Люсия, Австралия) участвовали в работе над разделом, посвященным семейной истории.

Библиография

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
2. World Health Organization. ICD-11 guidelines. <https://gcp.network/en/>.
3. Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
4. Sartorius N, Chiu H, Heok KE et al. Name change for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2014;40:255-8.
5. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:19-28.
6. Verdoux H, Tournier M, Bégaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:4-10.
7. Bighelli I, Salanti G, Huhn M et al. Psychological interventions to reduce positive symptoms in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry* 2018;17:316-29.
8. Drake RE, Essock SM. The science-to-service gap in real-world schizophrenia treatment: the 95% problem. *Schizophr Bull* 2009;35:677-8.
9. McFarlane WR. Family interventions for schizophrenia and the psychoses: a review. *Family Process* 2016;55:460-82.
10. Bond GR, Becker DR, Drake RE et al. Implementing supported employment as an evidence-based practice. *Psychiatr Serv* 2001; 52:313-22.
11. De Hert M, Detraux J. Reversing the downward spiral for people with severe mental illness through educational innovations. *World Psychiatry* 2017;16:41-2.
12. Fleischhacker WW, Arango C, Artee P et al. Schizophrenia – time to commit to policy change. *Schizophr Bull* 2014;40(Suppl. 3):S165-94.
13. Pincus HA, Spaeth-Rublee B, Grant S et al. A review of mental health recovery programs in selected industrialized countries. *Int J Ment Health Syst* 2016;10:73.
14. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.
15. Kessler RC. The potential of predictive analytics to provide clinical decision support in depression treatment planning. *Curr Opin Psychiatry* 2018;31:32-9.
16. Sass LA. Self-disturbance and schizophrenia: structure, specificity, pathogenesis (current issues, new directions). *Schizophr Res* 2014;152:5-11.
17. Parnas J. The core Gestalt of schizophrenia. *World Psychiatry* 2012;11:67-9.
18. Parnas J, Møller P, Kircher T et al. EASE: Examination of Anomalous Self-Experience. *Psychopathology* 2005;38:236-58.
19. Nordgaard J, Parnas J. Self-disorders and the schizophrenia spectrum: a study of 100 first hospital admissions. *Schizophr Bull* 2014;40:1300-7.
20. Cicero DC, Neis AM, Klaunig MJ et al. The Inventory of Psychotic-Like Anomalous Self-Experiences (IPASE): development and validation. *Psychol Assess* 2017;29:13-25.
21. Nelson B, Li E, Cicero DC et al. The construct validity of the Inventory of Psychotic-Like Anomalous Self-Experiences (IPASE) as a measure of minimal self-disturbance: preliminary data. *Early Interv Psychiatry* 2019;13:686-91.
22. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.
23. Konings M, Bak M, Hanssen M et al. Validity and reliability of the CAPE: a self-report instrument for the measurement of psychotic experiences in the general population. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:55-61.
24. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
25. Kay SR, Opler RA, Fiszbein A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) manual. Toronto: Multi-Health Systems Inc., 2000.
26. Ostergaard SD, Lemming OM, Mors O et al. PANSS-6: a brief rating scale for the measurement of severity in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:436-44.
27. Lincoln TM, Ziegler M, Lüllmann E et al. Can delusions be self-assessed? Concordance between self- and observer-rated delusions in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;178:249-54.
28. Carey TA, Mullan RJ. What is Socratic questioning? *Psychother Theor Res Pract Train* 2004;41:217-26.
29. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019;394:939-51.
30. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry* 2017;174:216-29.
31. Gaebel W, Stricker J, Riesbeck M. The long-term antipsychotic treatment of schizophrenia: a selective review of clinical guidelines and clinical case examples. *Schizophr Res* (in press).
32. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry* 2018;17:149-60.
33. Murray RM, Quattrone D, Natesan S et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry* 2016;209:361-5.
34. Palmier-Claus J, Griffiths R, Murphy E et al. Cognitive behavioural therapy for thought disorder in psychosis. *Psychosis* 2017;9: 347-57.
35. Trower P, Birchwood M, Meaden A et al. Cognitive therapy for command hallucinations: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004;184:312-20.
36. Peters ER, Moritz S, Schwannauer M et al. Cognitive Biases Questionnaire for psychosis. *Schizophr Bull* 2014;40:300-13.
37. Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Deuticke, 1911.
38. Jackson JH. *Selected writings*. London: Hodder and Stoughton, 1931.
39. Harvey PD, Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatry* 2012;11:73-9.
40. Galderisi S, Rossi A, Rocca P et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry* 2014;13:275-87.
41. Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW et al. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry* 2018;5:664-77.
42. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr et al. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006;32:214-19.
43. Strauss GP, Esfahlani FZ, Galderisi S et al. Network analysis reveals the latent structure of negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2019;45:1033-41.
44. Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry* 2017;16:14-24.
45. Mucci A, Merlotti E, Üçok A et al. Primary and persistent negative symptoms: concepts, assessments and neurobiological bases. *Schizophr Res* 2017;186:19-28.
46. Krause M, Zhu Y, Huhn M et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018;268:625-39.
47. Lutgens D, Garipey G, Malla A. Psychological and psychosocial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;210:324-32.
48. Turner DT, McGlanaghy E, Cuijpers P et al. A meta-analysis of social skills training and related interventions for psychosis. *Schizophr Bull* 2018;44:475-91.
49. Velthorst E, Koeter M, van der Gaag M et al. Adapted cognitive-behavioural therapy required for targeting negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med* 2015;45:453-65.
50. Cella M, Preti A, Edwards C et al. Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: a network meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2017;52:43-51.
51. Kennedy NI, Lee WH, Frangou S. Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Psychiatry* 2018;49:69-77.
52. Andreasen NC, Olsen S. Negative vs positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:789-94.

53. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L et al. The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophr Bull* 2011;37:300-5.
54. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ et al. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation. *Am J Psychiatry* 2013;170:165-72.
55. Peralta V, Gil-Berrozpe G, Librero J et al. The symptom and domain structure of psychotic disorders: a network analysis approach. *Schizophr Bull Open* (in press).
56. Minor KS, Lysaker PH. Necessary, but not sufficient: links between neurocognition, social cognition, and metacognition in schizophrenia are moderated by disorganized symptoms. *Schizophr Res* 2014;159:198-204.
57. Rocca P, Galderisi S, Rossi A et al. Disorganization and real-world functioning in schizophrenia: results from the multicenter study of the Italian Network for Research on Psychoses. *Schizophr Res* 2018;201:105-12.
58. Andreasen NC, Flaum M, Arndt S. The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH). An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:615-23.
59. Broome MR, Bottlender R, Rossler M, et al (eds). The AMDP System. Manual for assessment and documentation of psychopathology in psychiatry, 9th ed Boston: Hogrefe, 2018.
60. Andreasen NC. Scale for the assessment of thought, language, and communication (TLC). *Schizophr Bull* 1986;12:473-82.
61. Peralta V, Cuesta MJ. Motor abnormalities: from neurodevelopmental to neurodegenerative through «functional» (neuro)psychiatric disorders. *Schizophr Bull* 2017;43:956-71.
62. Bush G, Fink M, Petrides G et al. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:129-36.
63. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised. Rockville: US Department of Health, Education and Welfare, 1976.
64. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970;45(Suppl. 212):11-9.
65. Gerlach J, Korsgaard S, Clemmesen P et al. The St. Hans Rating Scale for extrapyramidal syndromes: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:244-52.
66. Martino D, Karnik V, Osland S et al. Movement disorders associated with antipsychotic medication in people with schizophrenia: an overview of Cochrane reviews and meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2018;63:730-9.
67. Peralta V, Cuesta MJ. Characterization of affective domains within the nonaffective psychotic disorders. *Schizophr Res* 2009;111:61-9.
68. Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Mosquera F et al. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord* 1998;50:41-4.
69. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E et al. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1992;6:201-8.
70. Lysaker PH, Pattison ML, Leonhardt BL et al. Insight in schizophrenia spectrum disorders: relationship with behavior, mood and perceived quality of life, underlying causes and emerging treatments. *World Psychiatry* 2018;17:12-23.
71. Amador XF, Strauss DH, Yale SA et al. Assessment of insight in psychosis. *Am J Psychiatry* 1993;150:873-9.
72. Beck AT, Baruch E, Balter JM et al. A new instrument for measuring insight: the Beck Cognitive Insight Scale. *Schizophr Res* 2004;68:319-29.
73. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 2010; 24(Suppl. 4):81-90.
74. Posner K, Brown GK, Stanley B et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011;168:1266-77.
75. Breslau N, Roth T, Rosenthal L et al. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996;39:411-8.
76. Xiang YT, Weng YZ, Leung CM et al. Prevalence and correlates of insomnia and its impact on quality of life in Chinese schizophrenia patients. *Sleep* 2009;32:1059.
77. Alam A, Chengappa KR, Ghinassi F. Screening for obstructive sleep apnea among individuals with severe mental illness at a primary care clinic. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:660-4.
78. van Os J, Reininghaus U. The clinical epidemiology of schizophrenia In: Kaplan B, Sadock J, Sadock V, et al (eds). Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, 10th ed London: Lippincott Williams & Wilkins, 2017.
79. Singh SP, Cooper JE, Fisher HL et al. Determining the chronology and components of psychosis onset: the Nottingham Onset Schedule (NOS). *Schizophr Res* 2005;80:117-30.
80. Perkins DO, Leserman J, Jarskog LF et al. Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: the Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory. *Schizophr Res* 2000;44:1-10.
81. Sartorius N, Shapiro R, Kimura M et al. WHO International Pilot Study of Schizophrenia. *Psychol Med* 1972;2:422-5.
82. Johnstone EC, Frith CD, Crow TJ et al. The Northwick Park 'Functional' Psychosis Study: diagnosis and outcome. *Psychol Med* 1992;22:331-46.
83. Tsuang MT, Dempsey GM. Long-term outcome of major psychoses. II. Schizoaffective disorder compared with schizophrenia, affective disorders, and a surgical control group. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:1302-4.
84. Susser E, Finnerty M, Mojtabai R et al. Reliability of the Life Chart Schedule for assessment of the long-term course of schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;42:67-77.
85. Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med* 2006;36:1349-62.
86. Llewellyn-Beardsley J, Rennick-Egglestone S, Callard F et al. Characteristics of mental health recovery narratives: systematic review and narrative synthesis. *PLoS One* 2019;14:e0214678.
87. Corrigan PW, Salzer M, Ralph RO et al. Examining the factor structure of the Recovery Assessment Scale. *Schizophr Bull* 2004;30:1035-41.
88. Carter L, Read J, Pyle M et al. The impact of causal explanations on outcome in people experiencing psychosis: a systematic review. *Clin Psychol Psychother* 2017;24:332-47.
89. Nuechterlein KH, Green MF, Kern R. Schizophrenia as a cognitive disorder: recent approaches to identifying its core cognitive components to aid treatment development In: Gattaz WF, Busatto G. (eds). *Advances in schizophrenia research 2009*. New York: Springer, 2009:267-82.
90. Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S et al. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Dev Psychopathol* 1999;11:487-508.
91. Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M et al. Developmental processes in schizophrenic disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophr Bull* 1992;18:387-425.
92. Snitz BE, MacDonald AW 3rd, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* 2006;32:179-94.
93. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;153:321-30.
94. Marder SR, Fenton W. Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;72:5-9.
95. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM et al. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;72:29-39.
96. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426-45.
97. Kern RS, Gold JM, Dickinson D et al. The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Schizophr Res* 2011;126:124-31.
98. Grant PM, Best MW, Beck AT. The meaning of group differences in cognitive test performance. *World Psychiatry* 2019;18:163-4.
99. Green MF, Kern RS, Braff DL et al. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 2000;26:119-36.
100. Fett AKJ, Viechtbauer W, Dominguez MG et al. The relationship between neurocognition and social cognition and functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:573-88.
101. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part I: Test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 2008;165:203-13.
102. Nuechterlein KH, Green MF. MATRICS Consensus Cognitive Battery Manual, 3rd ed. Los Angeles: MATRICS Assessment, Inc., 2016.
103. Robbins TW, James M, Owen AM et al. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia* 1994;5:266-81.

104. Pietrzak RH, Oliver J, Norman T et al. A comparison of the CogState Schizophrenia Battery and the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Battery in assessing cognitive impairment in chronic schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2009;31:848-59.
105. Keefe RSE, Goldberg TE, Harvey PD et al. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 2004;68:283-97.
106. Randolph C, Tierney MC, Mohr E et al. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20:310-9.
107. Velligan DI, DiCocco M, Bow-Thomas CC et al. A brief cognitive assessment for use with schizophrenia patients in community clinics. *Schizophr Res* 2004;71:273-83.
108. Hurford IM, Marder SR, Keefe RS et al. A brief cognitive assessment tool for schizophrenia: construction of a tool for clinicians. *Schizophr Bull* 2011;37:538-45.
109. Ventura J, Reise SP, Keefe RS et al. The Cognitive Assessment Interview (CAI): reliability and validity of a brief interview-based measure of cognition. *Schizophr Bull* 2013;39:583-91.
110. Keefe RS, Poe M, Walker TM et al. The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *Am J Psychiatry* 2006;163:426-32.
111. Wykes T, Huddy V, Cellard C et al. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* 2011;168:472-85.
112. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S et al. Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2017;43:546-56.
113. Nuechterlein KH, Ventura J, McEwen SC et al. Enhancing cognitive training through aerobic exercise after a first schizophrenia episode: theoretical conception and pilot study. *Schizophr Bull* 2016;42(Suppl. 1):S44-52.
114. Best MW, Milanovic M, Iftene F et al. A randomized controlled trial of executive functioning training compared with perceptual training for schizophrenia spectrum disorders: effects on neurophysiology, neurocognition, and functioning. *Am J Psychiatry* 2019;176:297-306.
115. Medalia A, Saperstein AM, Qian M et al. Impact of baseline early auditory processing on response to cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophr Res* 2019;208:397-405.
116. Green MF, Penn DL, Bentall R et al. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull* 2008;34:1211-20.
117. Savla GN, Vella L, Armstrong CC et al. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull* 2013;39:979-92.
118. Healey KM, Bartholomeusz CF, Penn DL. Deficits in social cognition in first episode psychosis: a review of the literature. *Clin Psychol Rev* 2016;50:108-37.
119. Nahum M, Fisher M, Loewy R et al. A novel, online social cognitive training program for young adults with schizophrenia: a pilot study. *Schizophr Res Cogn* 2014;1:e11-9.
120. Kurtz MM, Gagen E, Rocha NBF et al. Comprehensive treatments for social cognitive deficits in schizophrenia: a critical review and effect-size analysis of controlled studies. *Clin Psychol Rev* 2016;43:80-9.
121. Horan WP, Dolinsky M, Lee J et al. Social cognitive skills training for psychosis with community-based training exercises: a randomized controlled trial. *Schizophr Bull* 2018;44:1254-66.
122. Burkner PC, Williams DR, Simmons TC et al. Intranasal oxytocin may improve high-level social cognition in schizophrenia, but not social cognition or neurocognition in general: a multilevel Bayesian meta-analysis. *Schizophr Bull* 2017;43:1291-303.
123. Davis MC, Green MF, Lee J et al. Oxytocin-augmented social cognitive skills training in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:2070-7.
124. Pinkham AE, Penn DL, Green MF et al. Social cognition psychometric evaluation: results of the Initial Psychometric Study. *Schizophr Bull* 2016;42:494-504.
125. Kern RS, Penn DL, Lee J et al. Adapting social neuroscience measures for schizophrenia clinical trials, part 2: Trolling the depths of psychometric properties. *Schizophr Bull* 2013;39:1201-10.
126. Horan WP, Green MF. Treatment of social cognition in schizophrenia: current status and future directions. *Schizophr Res* 2019;203:3-11.
127. McDonald S, Flanagan S, Rollins J. *The Awareness of Social Inference Test*. Suffolk: Thames Valley Test Company, 2002.
128. Mayer JD, Salovey P, Caruso DR. *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT) user's manual*. Toronto: MHS Publishers, 2002.
129. Bryson G, Bell M, Lysaker P. Affect recognition in schizophrenia: a function of global impairment or a specific cognitive deficit. *Psychiatry Res* 1997;71:105-13.
130. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte. Fünfte, vollständig umgearbeitete Auflage*. Leipzig: Barth, 1896.
131. Fish B. The detection of schizophrenia in infancy: a preliminary report. *J Nerv Ment Dis* 1957;125:1-24.
132. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-9.
133. Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *BMJ* 1987;295:681-2.
134. Jones P, Rodgers B, Murray R et al. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994;344:1398-402.
135. Isohanni M, Jones PB, Moilanen K et al. Early developmental milestones in adult schizophrenia and other psychoses. A 31-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophr Res* 2001;52:1-19.
136. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:449-56.
137. Khandaker GM, Barnett JH, White IR et al. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;132:220-7.
138. Heinrichs DW, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988;145:11-8.
139. Fish B, Marcus J, Hans SL et al. Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:221-35.
140. Green MF, Satz P, Christenson C. Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients, and their siblings. *Schizophr Bull* 1994;20:433-40.
141. Larson FV, Wagner AP, Jones PB et al. Psychosis in autism: comparison of the features of both conditions in a dually affected cohort. *Br J Psychiatry* 2017;210:269-75.
142. Downs JM, Lechler S, Dean H et al. The association between comorbid autism spectrum disorders and antipsychotic treatment failure in early-onset psychosis: a historical cohort study using electronic health records. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e1233-41.
143. Khandaker GM, Stochl J, Zammit S et al. A population-based longitudinal study of childhood neurodevelopmental disorders, IQ and subsequent risk of psychotic experiences in adolescence. *Psychol Med* 2014;44:3229-38.
144. Sanders RD, Keshavan MS. The neurologic examination in adult psychiatry: from soft signs to hard science. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:395-404.
145. Chen EY, Shapleske J, Luque R et al. The Cambridge Neurological Inventory: a clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. *Psychiatry Res* 1995;56:183-204.
146. Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989;27:335-50.
147. Cannon-Spoor H, Potkin S, Wyatt R. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 1982;8:470-84.
148. Van Mastrigt S, Addington J. Assessment of premorbid function in first-episode schizophrenia: modifications to the Premorbid Adjustment Scale. *J Psychiatry Neurosci* 2002;27:92-101.
149. Leung WW, Bowie CR, Harvey PD. Functional implications of neuropsychological normality and symptom remission in older outpatients diagnosed with schizophrenia: a cross-sectional study. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14:479-88.
150. Granholm E, Holden JL, Mikhael T et al. What do people with schizophrenia do all day? Ecological momentary assessment of real-world functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2020;46:242-51.
151. Gard DE, Kring AM, Gard MG et al. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res* 2007;93:253-60.

152. Sitzer DI, Twamley EW, Patterson TL et al. Multivariate predictors of social skills performance in middle-aged and older out-patients with schizophrenia spectrum disorders. *Psychol Med* 2008;38:755-63.
153. Robertson BR, Prestia D, Twamley EW et al. Social competence versus negative symptoms as predictors of real world social functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;160:136-41.
154. Granholm E, Holden J, Link PC et al. Randomized clinical trial of cognitive behavioral social skills training for schizophrenia: improvement in functioning and experiential negative symptoms. *J Consult Clin Psychol* 2014;82:1173-85.
155. Harvey PD, Raykov T, Twamley EW et al. Validating the measurement of real-world functional outcomes: phase I results of the VALERO study. *Am J Psychiatry* 2011;168:1195-201.
156. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV social and occupational functioning assessment scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:323-9.
157. Gard DE, Gard MG, Kring AM et al. Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: a scale development study. *J Res Pers* 2006;40:1086-102.
158. Llerena K, Park SG, McCarthy JM et al. The Motivation and Pleasure Scale-Self-Report (MAP-SR): reliability and validity of a self-report measure of negative symptoms. *Compr Psychiatry* 2013;54:568-74.
159. Schlosser DA, Campellone TR, Truong B et al. Efficacy of PRIME, a mobile app intervention designed to improve motivation in young people with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2018;44:1010-20.
160. Tolman AW, Kurtz MM. Neurocognitive predictors of objective and subjective quality of life in individuals with schizophrenia: a meta-analytic investigation. *Schizophr Bull* 2012;38:304-15.
161. Durand D, Strassnig M, Sabbag S et al. Factors influencing self-assessment of cognition and functioning in schizophrenia: implications for treatment studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:185-91.
162. World Health Organization. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL). www.who.int.
163. Button B. Quality of Well-Being (QWB) Scale In: Michalos AC. (eds). *Encyclopedia of quality of life and well-being research*. Dordrecht: Springer, 2016.
164. Slade M, Leese M, Ruggeri M et al. Does meeting needs improve quality of life? *Psychother Psychosom* 2004;73:183-9.
165. Drukker M, van Dillen K, Bak M et al. The use of the Camberwell Assessment of Need in treatment: what unmet needs can be met? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;43:410-7.
166. Maslow AH. *Toward a psychology of being*. Princeton: Van Nostrand, 1962.
167. Lasalvia A, Bonetto C, Tansella M et al. Does staff-patient agreement on needs for care predict a better mental health outcome? A 4-year follow-up in a community service. *Psychol Med* 2008;38:123-33.
168. Puschner B, Becker T, Mayer B et al. Clinical decision making and outcome in the routine care of people with severe mental illness across Europe (CEDAR). *Epidemiol Psychiatr Sci* 2016;25:69-79.
169. Drukker M, Joore M, van Os J et al. The use of a cumulative needs for care monitor for individual treatment v. care as usual for patients diagnosed with severe mental illness, a cost-effectiveness analysis from the health care perspective. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2012;21:381-92.
170. Drukker M, van Os J, Dietvorst M et al. Does monitoring need for care in patients diagnosed with severe mental illness impact on psychiatric service use? Comparison of monitored patients with matched controls. *BMC Psychiatry* 2011;11:45.
171. Drukker M, van Os J, Bak M et al. Systematic monitoring of needs for care and global outcomes in patients with severe mental illness. *BMC Psychiatry* 2010;10:36.
172. Slade M, Phelan M, Thornicroft G et al. The Camberwell Assessment of Need (CAN): comparison of assessments by staff and patients of the needs of the severely mentally ill. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1996;31:109-13.
173. Phelan M, Slade M, Thornicroft G et al. The Camberwell Assessment of Need: the validity and reliability of an instrument to assess the needs of people with severe mental illness. *Br J Psychiatry* 1995;167:589-95.
174. Bond GR, Drake RE, Becker DR. An update on Individual Placement and Support. *World Psychiatry* 2020;19:390-1.
175. McGorry PD, Hickie IB. (eds). *Clinical staging in psychiatry: making diagnosis work for research and treatment*. Cambridge: Cambridge University Press, 2019.
176. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR et al. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:616-22.
177. Shah JL, Scott J, McGorry PD et al. Transdiagnostic clinical staging in youth mental health: a first international consensus statement. *World Psychiatry* 2020;19:233-42.
178. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:225-30.
179. 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.
180. McGorry PD, Ratheesh A, O'Donoghue B. Early intervention – an implementation challenge for 21st century mental health care. *JAMA Psychiatry* 2018;75:545-6.
181. 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.
182. Frances A. *Saving normal: an insider's revolt against out-of-control psychiatric diagnosis, DSM-5, big pharma, and the medicalization of ordinary life*. New York: Morrow, 2013.
183. Insel TR. The arrival of preemptive psychiatry. *Early Interv Psychiatry* 2007;1:5-6.
184. Hegelstad WT, Larsen TK, Auestad B et al. Long-term follow-up of the TIPS early detection in psychosis study: effects on 10-year outcome. *Am J Psychiatry* 2012;169:374-80.
185. Kane JM, Robinson DG, Schooler NR et al. Comprehensive versus usual community care for first-episode psychosis: 2-year outcomes from the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiatry* 2016;173:362-72.
186. Francey S, O'Donoghue B, Nelson B et al. Psychosocial intervention with or without antipsychotic medication for first episode psychosis: a randomized noninferiority clinical trial. *Schizophr Bull Open* (in press).
187. Orygen. *Australian clinical guidelines for early psychosis*, 2nd ed Melbourne: Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, 2016.
188. Thien K, Bowtell M, Eaton S et al. Clozapine use in early psychosis. *Schizophr Res* 2018;199:374-9.
189. Killackey E, Allott K, Jackson HJ et al. Individual placement and support for vocational recovery in first-episode psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2019;214:76-82.
190. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:913-20.
191. First MB, Williams JBW, Karg RS et al. *Structured Clinical Interview for DSM-5 – Research Version*. Arlington: American Psychiatric Association, 2015.
192. Upthegrove R, Marwaha S, Birchwood M. Depression and schizophrenia: cause, consequence, or trans-diagnostic issue? *Schizophr Bull* 2017;43:240-4.
193. Heimberg RG, Horner KJ, Juster HR et al. Psychometric properties of the Liebowitz Social Anxiety Scale. *Psychol Med* 1999;29:199-212.
194. Sharma LP, Reddy YCJ. Obsessive-compulsive disorder comorbid with schizophrenia and bipolar disorder. *Indian J Psychiatry* 2019;61(Suppl. 1):S140-8.
195. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006-11.
196. Malaspina D, Walsh-Messinger J, Brunner A et al. Features of schizophrenia following premorbid eating disorders. *Psychiatry Res* 2019;278:275-80.
197. Peralta V, de Jalón EG, Campos MS et al. The meaning of childhood attention-deficit hyperactivity symptoms in patients with a first-episode of schizophrenia-spectrum psychosis. *Schizophr Res* 2011;126:28-35.
198. Hartz SM, Pato CN, Medeiros H et al. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry* 2014;71:248-54.

199. Hare RD. The Hare Psychopathy Checklist-Revised. North Tonawanda: Multi-Health Systems, 1991.
200. Oakley P, Kisely S, Baxter A, et al. Increased mortality among people with schizophrenia and other non-affective psychotic disorders in the community: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2018;102:245-53.
201. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
202. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14:119-36.
203. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psychiatry* 2019;6:675-712.
204. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015;14:339-47.
205. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2018;20:31-40.
206. Vancampfort D, Correll CU, Galling B et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 2016;15:166-74.
207. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-80.
208. De Hert M, Cohen D, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry* 2011;10:138-51.
209. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AA-PA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018;138:e426-83.
210. Garg N, Muduli SK, Kapoor A et al. Comparison of different cardiovascular risk score calculators for cardiovascular risk prediction and guideline recommended statin uses. *Indian Heart J* 2017;69:458-63.
211. WHO CVD Risk Chart Working Group . World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health* 2019;7:e1332-45.
212. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j2099.
213. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155,722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:795-808.
214. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:953-62.
215. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2017;16:308-15.
216. Annamalai A, Tek C. An overview of diabetes management in schizophrenia patients: office based strategies for primary care practitioners and endocrinologists. *Int J Endocrinol* 2015;2015:969182.
217. Vancampfort D, Firth J, Correll CU et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019;18:53-66.
218. Tumiel E, Wichniak A, Jarema M et al. Nonpharmacological interventions for the treatment of cardiometabolic risk factors in people with schizophrenia – a systematic review. *Front Psychiatry* 2019;10:566.
219. Luo F, Das A, Chen J et al. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:54.
220. McGinty EE, Baller J, Azrin ST et al. Interventions to address medical conditions and health risk behaviors among persons with serious mental illness: a comprehensive review. *Schizophr Bull* 2016;42:96-124.
221. Shawen AE, Drayton SJ. Review of pharmacotherapy for smoking cessation in patients with schizophrenia. *Ment Health Clin* 2018;8:78-85.
222. Gates J, Killackey E, Phillips L et al. Mental health starts with physical health: current status and future directions of non-pharmacological interventions to improve physical health in first-episode psychosis. *Lancet Psychiatry* 2015;2:726-42.
223. Torous J, Andersson G, Bertagnoli A et al. Towards a consensus around standards for smartphone apps and digital mental health. *World Psychiatry* 2019;18:97-8.
224. 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.
225. Yang J, Visscher PM, Wray NR. Sporadic cases are the norm for complex disease. *Eur J Hum Genet* 2010;18:1039-43.
226. Mortensen PB, Pedersen MG, Pedersen CB. Psychiatric family history and schizophrenia risk in Denmark: which mental disorders are relevant? *Psychol Med* 2010;40:201-10.
227. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium , Lee SH, Ripke S et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 2013;45:984-94.
228. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Genetic Risk Outcome of Psychosis Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 2013;381:1371-9.
229. Agerbo E, Sullivan PF, Vilhjalmsson BJ et al. Polygenic risk score, parental socioeconomic status, family history of psychiatric disorders, and the risk for schizophrenia: a Danish population-based study and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:635-41.
230. Vigod SN, Kurdyak PA, Dennis CL et al. Maternal and newborn outcomes among women with schizophrenia: a retrospective population-based cohort study. *BJOG* 2014;121:566-74.
231. Zhong QY, Gelaye B, Fricchione GL et al. Adverse obstetric and neonatal outcomes complicated by psychosis among pregnant women in the United States. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18:120.
232. Gantriis DL, Thorup AAE, Harder S et al. Home visits in the Danish High Risk and Resilience Study – VIA 7: assessment of the home environment of 508 7-year-old children born to parents diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2019;140:126-34.
233. Simoila L, Isometsa E, Gissler M et al. Maternal schizophrenia and out-of-home placements of offspring: a national follow-up study among Finnish women born 1965-1980 and their children. *Psychiatry Res* 2019;273:9-14.
234. de Sousa P, Varese F, Sellwood W et al. Parental communication and psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2014;40:756-68.
235. Ranning A, Laursen T, Agerbo E et al. School performance from primary education in the adolescent offspring of parents with schizophrenia and bipolar disorder – a national, register-based study. *Psychol Med* 2018;48:1993-2000.
236. Kallquist A, Salzman-Erikson M. Experiences of having a parent with serious mental illness: an interpretive meta-synthesis of qualitative literature. *J Child Fam Stud* 2019;28:2056-68.
237. NIMH Genetics Initiative. Family Interview for Genetic Studies (FIGS). Rockville: National Institute of Mental Health, 1992.
238. Nurnberger JI Jr, Blehar MC, Kaufmann CA et al. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:849-59.
239. Weissman MM, Wickramaratne P, Adams P et al. Brief screening for family psychiatric history: the Family History Screen. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:675-82.
240. Esterberg ML, Trotman HD, Holtzman C et al. The impact of a family history of psychosis on age-at-onset and positive and negative symp-

- toms of schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;120:121-30.
241. Kakela J, Panula J, Oinas E et al. Family history of psychosis and social, occupational and global outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:269-78.
 242. Immonen J, Jaaskelainen E, Korpela H et al. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry* 2017;11:453-60.
 243. Kowalec K, Lu Y, Sariassan A et al. Increased schizophrenia family history burden and reduced premorbid IQ in treatment-resistant schizophrenia: a Swedish National Register and Genomic Study. *Mol Psychiatry* (in press).
 244. Mirdal GKM, Mednick SA, Schulsinger F et al. Perinatal complications in children of schizophrenic mothers. *Acta Psychiatr Scand* 1974;50:553-6.
 245. McNeil TF, Kaij L. Obstetric factors in the development of schizophrenia: complications in the birth of preschizophrenics and in reproduction by schizophrenic parents In: Wynne LC, Cromwell RL, Matthysse S. (eds). *The nature of schizophrenia*. New York: Wiley, 1978:401-29.
 246. Lewis SW, Murray RM. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1987;21:413-21.
 247. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytical review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
 248. Davies C, Segre G, Estradé A et al. Prenatal and perinatal risk factors for psychosis: a meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:399-41.
 249. Walshe M, McDonald C, Boydell J et al. Long-term maternal recall of obstetric complications in schizophrenia research. *Psychiatry Res* 2011;187:335-40.
 250. Lewis SW, Murray RM, Owen MJ. Obstetric complications in schizophrenia: methodology and mechanisms In: Schulz SC, Tamminga CA. (eds). *Schizophrenia: scientific progress*. New York: Oxford University Press, 1989:56-68.
 251. McNeil TF, Sjöström K. A comprehensive scale for assessing obstetric complications. Malmö: Lund University, 1994.
 252. Breeman LD, Jaekel J, Baumann N et al. Preterm cognitive function into adulthood. *Pediatrics* 2015;136:415-23.
 253. Karolis VR, Froudust-Walsh S, Kroll J et al. Volumetric grey matter alterations in adolescents and adults born very preterm suggest accelerated brain maturation. *Neuroimage* 2017;163:379-89.
 254. Froudust-Walsh S, Bloomfield MA, Veronese M et al. The effect of perinatal brain injury on dopaminergic function and hippocampal volume in adult life. *eLife* 2017;6:e29088.
 255. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JP et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* 2018;17:49-66.
 256. Belbasis L, Köhler C, Stefanis N et al. Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:88-97.
 257. Morgan C, Knowles G, Hutchinson G. Migration, ethnicity and psychoses: evidence, models and future directions. *World Psychiatry* 2019;18:247-58.
 258. Guloksuz S, Rutten BP, Pries L-K et al. The complexities of evaluating the exposome in psychiatry: a data-driven illustration of challenges and some propositions for amendments. *Schizophr Bull* 2018;44:1175-9.
 259. Hailes HP, Yu R, Danese A et al. Long-term outcomes of childhood sexual abuse: an umbrella review. *Lancet Psychiatry* 2019;6:830-9.
 260. 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.
 261. Guloksuz S, Pries L-K, Delespaul 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.
 262. Thomas S, Höfler M, Schäfer I et al. Childhood maltreatment and treatment outcome in psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2019;140:295-312.
 263. Bloomfield MA, Yusuf FN, Srinivasan R et al. Trauma-informed care for adult survivors of developmental trauma with psychotic and dissociative symptoms: a systematic review of intervention studies. *Lancet Psychiatry* 2020;7:449-62.
 264. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry* 1994;151:1132-6.
 265. Bifulco A, Brown GW, Harris TO. Childhood Experience of Care and Abuse (CECA): a retrospective interview measure. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;35:1419-35.
 266. Weissman MM, Pathak J, Talati A. Personal life events – a promising dimension for psychiatry in electronic health records. *JAMA Psychiatry* 2020;77:115-6.
 267. Schäfer M, Korn S, Smith PK et al. Lonely in the crowd: recollections of bullying. *Br J Dev Psychol* 2004;22:379-94.
 268. Thabrew H, de Sylva S, Romans S. Evaluating childhood adversity In: Fava GA, Sonino N, Wise TN. (eds). *The psychosomatic assessment*. Basel: Karger, 2012:35-57.
 269. Brand RM, McEnery C, Rossell S et al. Do trauma-focussed psychological interventions have an effect on psychotic symptoms? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2018;195:13-22.
 270. Britto PR, Lye SJ, Proulx K et al. Nurturing care: promoting early childhood development. *Lancet* 2017;389:91-102.
 271. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S et al. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:740-7.
 272. Shakoor S, Zavos HMS, Haworth CMA et al. Association between stressful life events and psychotic experiences in adolescence: evidence for gene-environment correlations. *Br J Psychiatry* 2018;208:532-8.
 273. Bhavsar V, Boydell J, McGuire P et al. Childhood abuse and psychotic experiences – evidence for mediation by adulthood adverse life events. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017;28:300-9.
 274. Lataster J, Myin-Germeys I, Lieb R et al. Adversity and psychosis: a 10-year prospective study investigating synergism between early and recent adversity in psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:388-99.
 275. Brown G, Harris T. *Life events and illness*. New York: Guilford, 1989.
 276. Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res* 1967;11:213-8.
 277. Dohrenwend BS, Askenasy AR, Krasnoff L et al. Exemplification of a method for scaling life events: the PERI Life Events Scale. *J Health Soc Behav* 1978;19:205-29.
 278. Butjosa A, Gómez-Benito J, Myin-Germeys I et al. Development and validation of the Questionnaire of Stressful Life Events (QSLE). *J Psychiatr Res* 2017;95:213-23.
 279. DeVylder JE, Koyanagi A, Unick J et al. Stress sensitivity and psychotic experiences in 39 low- and middle-income countries. *Schizophr Bull* 2016;42:1353-62.
 280. Rauschenberg C, van Os J, Cremers D et al. Stress sensitivity as a putative mechanism linking childhood trauma and psychopathology in youth's daily life. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:373-88.
 281. DeVylder JE, Ben-David S, Schobel SA et al. Temporal association of stress sensitivity and symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Psychol Med* 2012;43:259-68.
 282. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983;24:385-96.
 283. Tso IF, Grove TB, Taylor SF. Self-assessment of psychological stress in schizophrenia: preliminary evidence of reliability and validity. *Psychiatry Res* 2012;195:39-44.
 284. Myin-Germeys I, Kasanova Z, Vaessen T et al. Experience sampling methodology in mental health research: new insights and technical developments. *World Psychiatry* 2018;17:123-32.
 285. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM et al. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:1262-9.
 286. van Winkel R, Kuepper R. Epidemiological, neurobiological, and genetic clues to the mechanisms linking cannabis use to risk for nonaffective psychosis. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:767-91.
 287. Large M, Mullin K, Gupta P et al. Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48:418-32.
 288. Schoeler T, Petros N, Di Forti M et al. Poor medication adherence and risk of relapse associated with continued cannabis use in patients with first-episode psychosis: a prospective analysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4:627-33.
 289. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP et al. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across

- Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry* 2019;6:427-36.
290. Hjorthoj CR, Baker A, Fohlmann A et al. Intervention efficacy in trials targeting cannabis use disorders in patients with comorbid psychosis systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Des* 2014;20:2205-11.
 291. Rossi A, Galderisi S, Rocca P et al. Personal resources and depression in schizophrenia: the role of self-esteem, resilience and internalized stigma. *Psychiatry Res* 2017;256:359-64.
 292. Rossi A, Galderisi S, Rocca P et al. The relationships of personal resources with symptom severity and psychosocial functioning in persons with schizophrenia: results from the Italian Network for Research on Psychoses study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017;267:285-94.
 293. Tian CH, Feng XJ, Yue M et al. Positive coping and resilience as mediators between negative symptoms and disability among patients with schizophrenia. *Front Psychiatry* 2019;10:641.
 294. Meyer B. Coping with severe mental illness: relations of the Brief COPE with symptoms, functioning, and well-being. *J Psychopathol Behav Assess* 2001;23:265-77.
 295. Ventura J, Subotnik KL, Ered A et al. The relationship of attitudinal beliefs to negative symptoms, neurocognition, and daily functioning in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 2014;40:1308-18.
 296. Mizuno Y, Wartelsteiner F, Frajo-Apor B. Resilience research in schizophrenia: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry* 2016;29:218-23.
 297. Hofer A, Mizuno Y, Frajo-Apor B et al. Resilience, internalized stigma, self-esteem, and hopelessness among people with schizophrenia: cultural comparison in Austria and Japan. *Schizophr Res* 2016;171:86-91.
 298. Ventura J, Nuechterlein KH, Subotnik KL et al. Self-efficacy and neurocognition may be related to coping responses in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;69:343-52.
 299. Harris K, Gooding P, Haddock G et al. Factors that contribute to psychological resilience to suicidal thoughts and behaviours in people with schizophrenia diagnoses: qualitative study. *BJPsych Open* 2019;5:e79.
 300. Carver CS. You want to measure coping but your protocol's too long: consider the Brief COPE. *Int J Behav Med* 1997;4:92-100.
 301. Xie Y. Reliability and validity of the simplified Coping Style Questionnaire. *Chinese J Clin Psychol* 1998;6:114-5.
 302. Magliano L, Fadden G, Madianos M et al. Burden on the families of patients with schizophrenia: results of the BIOMED I study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33:405-12.
 303. Friberg O, Hjemdal O, Rosenvinge JH et al. A new rating scale for adult resilience: what are the central protective resources behind healthy adjustment? *Int J Methods Psychiatr Res* 2003;12:65-76.
 304. Connor KM, Davidson JR. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson resilience scale (CD-RISC). *Depress Anxiety* 2003;18:76-82.
 305. Drayton M, Birchwood M, Trower P. Early attachment experience and recovery from psychosis. *Br J Clin Psychol* 1998;37:269-84.
 306. Leamy M, Bird V, Le Boutillier C et al. Conceptual framework for personal recovery in mental health: systematic review and narrative synthesis. *Br J Psychiatry* 2011;199:445-52.
 307. Stuart SR, Tansey L, Quayle E. What we talk about when we talk about recovery: a systematic review and best-fit framework synthesis of qualitative literature. *J Mental Health* 2017;26:291-304.
 308. Slade M, Blackie L, Longden E. Personal growth in psychosis. *World Psychiatry* 2019;18:29-30.
 309. Whitley R, Shepherd G, Slade M. Recovery colleges as a mental health innovation. *World Psychiatry* 2019;18:141-2.
 310. Corrigan PW. The impact of stigma on severe mental illness. *Cogn Behav Pract* 1998;5:201-22.
 311. Brohan E, Elgie R, Sartorius N et al. Self-stigma, empowerment and perceived discrimination among people with schizophrenia in 14 European countries: the GAMIAN-Europe study. *Schizophr Res* 2010;122:232-8.
 312. Ran MS, Zhang TM, Wong IY et al. Internalized stigma in people with severe mental illness in rural China. *Int J Soc Psychiatry* 2018;64:9-16.
 313. Zhang TM, Wong IY, Yu YH et al. An integrative model of internalized stigma and recovery-related outcomes among people diagnosed with schizophrenia in rural China. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2019;54:911-8.
 314. Clement S, Schauman O, Graham T et al. What is the impact of mental health-related stigma on help-seeking? A systematic review of quantitative and qualitative studies. *Psychol Med* 2015;45:11-27.
 315. Ritsher JB, Otilingam PG, Grajales M. Internalized stigma of mental illness: psychometric properties of a new measure. *Psychiatry Res* 2003;121:31-49.
 316. Boyd JE, Adler EP, Otilingam PG et al. Internalized Stigma of Mental Illness (ISMI) scale: a multinational review. *Compr Psychiatry* 2014;55:221-31.
 317. Slade M. Recovery research: the empirical evidence from England. *World Psychiatry* 2012;11:162-3.
 318. Sorsdahl KR, Kakuma R, Wilson Z et al. The internalized stigma experienced by members of a mental health advocacy group in South Africa. *Int J Soc Psychiatry* 2012;58:55-61.
 319. Thornicroft G, Mehta N, Clement S et al. Evidence for effective interventions to reduce mental-health-related stigma and discrimination. *Lancet* 2016;387:1123-32.
 320. Tsang HW, Ching SC, Tang KH et al. Therapeutic intervention for internalized stigma of severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2016;173:45-53.
 321. Reed GM, Mendonça Correia J, Esparza P et al. The WPA-WHO Global Survey of Psychiatrists' Attitudes Towards Mental Disorders Classification. *World Psychiatry* 2011;10:118-31.
 322. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M et al. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patient with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. *World Psychiatry* 2019;18:208-24.
 323. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:48-70.
 324. Stovell D, Morrison AP, Panayiotou M et al. Shared treatment decision-making and empowerment-related outcomes in psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016;209:23-28.

DOI:10.1002/wps.20809