

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-2-82-91>

УДК 616.89; 616.895.4; 616.8-008.64; 616.053.7; 616.89-02-053

Клинические предпосылки высокого риска развития эндогенного психоза: вопросы диагностики и терапии

Омельченко М.А.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

НАУЧНЫЙ
ОБЗОР

Резюме

Цель: анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме определения диагностических критериев клинического высокого риска развития эндогенных психозов (КВР-П) и определения возможностей терапевтического вмешательства с учетом патогенетических механизмов их развития. **Материал и метод:** произведен анализ публикаций, найденных по поисковым запросам по ключевым словам на русском и английском языках в базах данных MEDLINE/PubMed и eLIBRARY за временной интервал с 2010 по 2020 г. **Заключение:** представлено современное определение группы КВР-П с уточнением отдельных диагностических критериев отнесения к этой группе, которые включают аттенуированные психотические симптомы (АПС), короткие интермиттирующие психотические симптомы (КИПС), генетический риск с ухудшением уровня преморбидного функционирования, а также базисные симптомы (БС). Проанализированы данные о гетерогенности группы КВР-П с неодинаковым уровнем манифестации и исходов, что свидетельствует о вовлечении разных патогенетических механизмов в их формирование. Это определяет различные подходы к терапии больных с выбором оптимальных тактик ведения, базирующихся на оценке соотношения потенциальной пользы и рисков развития побочных явлений. Полученные данные свидетельствуют, с одной стороны, о перспективности лечения больных с КВР-П с возможностью влияния на течение заболевания, отсрочки его манифестации и улучшения отдаленных исходов, а с другой стороны, об отсутствии в настоящее время универсальных стандартов терапии. Выбор лечебных мероприятий должен определяться на основании индивидуального подхода к пациенту с комплексной психопатологической оценкой жалоб, особенностей клинического состояния, его динамики с течением времени.

Ключевые слова: клинический высокий риск; аттенуированные психотические симптомы; короткие интермиттирующие психотические симптомы; базисные симптомы; раннее терапевтическое вмешательство; ранние этапы психоза.

Для цитирования: Омельченко М.А. Клинические предпосылки высокого риска развития эндогенного психоза: вопросы диагностики и терапии. *Психиатрия*. 2020;18(2):82–91. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-2-82-91>

Конфликт интересов отсутствует

Clinical High Risk Psychosis: Issues of Diagnostics and Therapy

Omelchenko M.A.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

REVIEW

Summary

The aim of the review: the analysis of modern Russian and foreign literature dedicated to the problem of determining diagnostic criteria for clinical high risk of psychosis (CHR-P) and outlining the therapeutic approaches based on the pathogenic mechanisms of their development. **Material and method:** the publications found by searching queries for keywords in Russian and English in the MEDLINE/PubMed and eLIBRARY databases for the time period from 2010 to 2020 were then analyzed. **Conclusion:** the review presents a modern definition of the CHR-P group, along with a clarification of individual diagnostic criteria, which include attenuated psychotic symptoms (APS), brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS), genetic risk with deterioration of premorbid functioning, as well as basic symptoms (BS). We found heterogeneity of the CHR-P group with different levels of manifestation and outcomes and indicated the involvement of different pathogenic mechanisms in their formation. These findings determine the development of various approaches to treatment, which involve the assessment of the ratio of potential benefits and the risks of side effects. The obtained data, on the one hand, attest to the prospective viability of the therapeutic approach to the patients with CHR-P with the possibility of influencing the course of the disease, delaying its manifestation and improving long-term outcomes, and, on the other hand, the lack of universal standards of therapy at present. Tactics of treatment are determined basing on an individual approach to the patient with a comprehensive psychopathological assessment of complaints, clinical state and its dynamics.

Keywords: clinical high risk; attenuated psychotic symptoms; brief limited intermittent psychotic symptoms; basic symptoms; early therapeutic intervention; early stages of psychosis.

For citation: Omelchenko M.A. Clinical High Risk Psychosis: Issues of Diagnostics and Therapy. *Psychiatry (Moscow) (Psikhatriya)*. 2020;18(2):82–91. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-2-82-91>
There is no conflict of interests

Сокращенные обозначения

АИОЗС — антагонист/ингибитор обратного захвата серотонина
АПС — аттенуированные психотические симптомы
БС — базисные симптомы
ИЛ — интерлейкин
КБТ — когнитивно-бихевиоральная терапия
КВР-П — клинический высокий риск психоза
КИПС — короткие интермиттирующие психотические симптомы
НССА — норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант
ОППР — острые и преходящие психотические расстройства
ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
СИОЗНид — селективный ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина
СИОЗС — селективный ингибитор обратного захвата серотонина
СИОЗСиН — селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина
УВР — ультравысокий риск
ФНО — фактор некроза опухолей
ЦОГ — циклооксигеназа
ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить

ВВЕДЕНИЕ

Одним из основных фокусов внимания исследователей в современной психиатрии является определение критериев клинического высокого риска развития эндогенного психоза (КВР-П) и проведение профилактических терапевтических мероприятий по улучшению уровня жизни и функционирования таких больных, а также снижению риска манифестации [1, 2]. Особое внимание уделяется подростково-юношескому возрасту [3, 4], так как именно к этому возрастному периоду относится начало большинства (до 75%) психических заболеваний [5]. Кроме того, по данным ретроспективных исследований [6], к моменту установления психиатрического диагноза у молодых людей уже, как правило, имеются те или иные патопсихологические симптомы. Все это приводит к тому, что к 24 годам психические заболевания входят в число десяти основных причин инвалидности [7], что накладывает не только психологическое, но и финансовое бремя как на семью пациента, так и на общество в целом. Установление критериев КВР-П [8] является первым шагом к возможности положительного влияния на дальнейшее течение тяжелых психических заболеваний [9]. Во многих работах постулируется, что сокращение длительности нелеченого психоза за счет раннего распознавания его начала, является основным фактором улучшения прогноза болезни и повышения качества жизни многих молодых людей [10].

В настоящем обзоре отражены современные представления о критериях КВР-П и проанализированы терапевтические подходы к больным из этой группы с оценкой эффективности и безопасности различных лекарственных методик.

КРИТЕРИИ КВР-П

За последние годы сформулировано два критерия КВР-П [11], представленные ультравысоким риском (УВР) и базисными симптомами (БС). УВР в первую очередь предполагает наличие аттенуированных психотических симптомов (АПС), включающих как собственно АПС, так и короткие интермиттирующие психотические симптомы (КИПС) [12], а также генетический риск в сочетании со снижением преморбидного функционирования [11, 13, 14], приводящего к обращению за медицинской помощью [15].

Психопатологический феномен АПС под различными названиями описывался исследователями задолго до формирования понятия КВР-П (форпост-симптомы, бред намек, шизофрениоформные симптомы, бредовые вспышки, псевдогаллюцинаторные симптомы и проч.) [16, 17]. В настоящее время АПС определяются как ослабленные, т.н. «подпороговые» психотические симптомы, по степени выраженности не соответствующие критериям истинных психотических расстройств [18]. Клинически они представляют собой нестойкие, кратковременные, возникающие на фоне непомраченного сознания, неразвернутые бредовые идеи отношения, особого значения, инсценировки, воздействия, а также идеи персекуторного характера, зрительные и слуховые иллюзии, элементы истинных галлюцинаторных и псевдогаллюцинаторных переживаний, идеаторные, сенестопатические и кинестетические автоматизмы, симптомы малой кататонии и формальные расстройства мышления [1, 18]. Временным диагностическим критерием является развитие АПС в течение последнего года до момента их диагностики, возникновение по крайней мере раз в неделю за последний месяц. Также АПС должны быть выражены достаточно, чтобы обратить на себя внимание пациента и их можно было выявить клинически. Также их развитие не должно быть вызвано никаким другим психическим расстройством, медицинским состоянием или употреблением психоактивных веществ [19].

С момента формирования представления о КВР-П в 1996 г. А. Yung описывала КИПС как «мимолетные психотические переживания, спонтанно редуцирующиеся в течение одной недели». С этого времени продолжалось уточнение критериев КИПС в первую очередь для проведения их дифференциального диагноза с острыми и преходящими психотическими расстройствами (F23, МКБ-10) (ОППР) [17], однако

и в настоящее время ключевую роль в разграничении этих патопсихологических феноменов играет исключительно временной фактор. Если основным критерием F23 является «острое начало (в течение от 48 часов до двух недель) — переход от состояния без психотических симптомов к отчетливому психотическому состоянию» с общей продолжительностью не более 1 месяца, то в случае с КИПС этот самый «переход» не происходит, психотические симптомы возникают на несколько минут в день как минимум раз в месяц, также они должны впервые возникнуть не ранее, чем за последние три месяца до момента их диагностики [12]. По данным последних исследований [11], КИПС встречается лишь у 10% пациентов из группы КВР-П, что можно объяснить как трудностями их выявления, так и в целом неоднозначной диагностической значимостью установленного временного фактора; так, до двух третей пациентов с КИПС одновременно удовлетворяют диагностическим критериям острого психотического расстройства [12].

И последнее состояние, относящееся к УВР, — генетический риск, представляющий собой наследственную отягощенность родственников первой линии психотическим расстройством [14] или шизотипическое расстройство, диагностируемое у самого пациента, сопровождающееся ухудшением преморбидного функционирования в течение последнего года по крайней мере на 30% от исходного уровня [11].

БС представляют собой субъективно выявляемые аномалии различных психических функций, включая восприятие, мышление, речь и внимание, отличающиеся от классических психотических симптомов и встречающиеся на всех стадиях эндогенного процесса начиная с инициального этапа [20]. Предполагается, что появление БС сопряжено с началом нейробиологических процессов, лежащих в основе развития психоза, и отражает его самые ранние стадии, когда защитные механизмы подвергаются чрезмерному напряжению, приводящему к т.н. «уязвимости» [20, 21]. Биологическая природа психопатологического феномена БС к настоящему времени уже подтверждена изменениями в системе нейромедиаторов, визуализируемых с помощью фМРТ [22], и используется для создания модели изучения шизофрении на всех уровнях, включая клиническое и психологическое понимание т.н. «аномальных переживаний Я» [23], описанных Блейлером как «потеря единства личности».

Таким образом, к группе КВР-П относятся пациенты с УВР и/или БС [8] с высоким риском манифестации психоза, который составляет от 36–37% в течение первых двух-трех лет катамнестического наблюдения [11].

Клинически именно АПС представляют собой ядро КВР-П. Данные метаанализов показывают, что у 85% пациентов с КВР-П выявляются АПС [24]. Тяжесть и частота АПС, а также эффективность терапии оцениваются с помощью различных психометрических инструментов (BSABS — Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms; SOPS — Scale of Prodromal Symptoms;

CAARMS — Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States; SIPS — The Structured Interview for Prodromal Syndromes; COPS — The Criteria of Prodromal Syndromes; SPI-A — The Schizophrenia Prediction Instrument (adult version); ERIRAOS — The Early Recognition Inventory) [24], точность которых коррелирует со степенью выраженности АПС по крайней мере у лиц, обратившихся за специализированной психиатрической помощью [24]. Однако следует отметить, что, по данным последних исследований, возраст пациента положительно коррелирует с уровнем манифестации, т.е. чем моложе пациент с АПС, тем ниже у него риск развития психоза [25]. С другой стороны, больные из группы КВР-П, и особенно юноши, относятся к трансдиагностическому риску [26, 27], т.е. имеющиеся симптомы могут встречаться на инициальных этапах и других психических заболеваний, таких как рекуррентное депрессивное расстройство, тревожное расстройство, биполярное аффективное расстройство, расстройства личности и пр. [28, 29].

Таким образом, возникает потребность отказаться от бинарной оценки исходов (наличие или отсутствие манифестации психоза) в пользу более полного клинического анализа состояния пациента на момент катанеза [11] с учетом всех имеющихся у него психопатологических расстройств и уровня функционального исхода [2].

ПОЛИМОРФИЗМ ГРУППЫ КВР-П

К настоящему времени еще не обнаружены клинически значимые биомаркеры группы КВР-П, крупные международные консорциумы (PRONIA, NAPLS, PSYSCAN), применяющие методы машинного обучения, продолжают их искать для разработки инструментов улучшения прогнозирования манифестации в популяции. В то же время уже сейчас оправдано говорить о клинической гетерогенности [24], которая усложняет поиск надежных методов превентивного лечения. На основании дефиниции группы КВР-П в нее включаются больные с КИПС, АПС, а также пациенты, имеющие генетический риск и сопутствующее снижение уровня преморбидного функционирования. Очевидно, что такую группу нельзя назвать однородной. По данным исследования Р. Fusar-Poli [12], установлено, что пациенты с КИПС имеют более высокий риск манифестации психоза — около 40–50% за 2 года, у больных с собственно АПС риск ниже, составляет около 20% за 2 года, а у тех, кто имеет только генетический риск, — уровень манифестации составляет около 3% за 2 года [24]. Кроме того, к группе КВР-П относятся и больные с шизотипическим расстройством, собственная роль которого в отношении манифестации психоза пока остается неясной, но при достаточно продолжительном катамнестическом наблюдении (по мнению авторов, около 5 лет) может служить одним из факторов риска [30]. Таким образом, выделенные группы свидетельствуют о неоднородности

пациентов с КВР-П [24] и требуют дальнейших исследований в этом направлении [31].

Клиническая полиморфность КВР-П приводит не только к неодинаковому уровню манифестации психоза [24], но также определяет и различные исходы, которые могут быть представлены, помимо манифестации, персистенцией АПС, а также функциональной и/или симптоматической ремиссией [32]. Так, по некоторым данным, у порядка трети пациентов из группы КВР-П АПС сохраняются на момент трехлетнего катамнеза [29]. В целом за период наблюдения в 12 месяцев порядка 43% пациентов продемонстрировали благоприятные исходы, к которым относилась ремиссия высокого качества или «выздоровление» (в 35,7% случаев), а в 57% случаев исходы расценивались как неблагоприятные с рецидивированием АПС, отсутствием ремиссии, т.е. персистенцией АПС (у 17,3% больных), снижением качества жизни и манифестацией психоза [33]. Кроме вышеуказанных исходов у пациентов из группы КВР-П на разных сроках катамнестического наблюдения (к сожалению, обычно небольших, мы не нашли работ об исходах группы КВР-П более 3 лет) выявляются аффективные и тревожные расстройства, а также употребление психоактивных веществ [32, 34].

Имеются данные о том, что не только АПС, но и первичные негативные симптомы, возникающие на доманифестных этапах эндогенного процесса [17, 35, 36], ассоциированы с риском манифестации психоза [37]. Установлено, что они встречаются у 85% пациентов из группы КВР-П [38]. Уделяется внимание и другим психопатологическим симптомам (обсессивным, деперсонализационно-дереализационным), которые также влияют на уровень манифестации [37]. Установлено, что при выявлении на инициальном этапе непсихотических симптомов, не отвечающих критериям КВР-П, риск манифестации психоза также повышен, составляя 3,87% на трехлетний период наблюдения, что, конечно, существенно ниже значений манифестации в группе КВР-П (24,63%), но значительно выше, чем в популяции (в 77,4 раза) [39]. В качестве протективного фактора рассматривается высокий уровень преморбидного функционирования [37]. В целом формируется тенденция к более полной, комплексной оценке психического состояния с учетом не только формальных признаков КВР-П, но и других симптомов, свидетельствующих о психическом неблагополучии. В частности, при изучении вопроса коморбидности депрессий и расстройств шизофренического спектра [40, 41] показано, что частота депрессивных расстройств у больных с КВР-В составляет 60% [6].

Таким образом, при выборе терапевтической тактики ведения больных с КВР-П необходимо учитывать не только наличие собственно критериев этой группы, но также и сопутствующие психопатологические симптомы, их выраженность, динамику развития и уровень преморбидного функционирования.

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИЗ ГРУППЫ КВР-П

Общепризнано, что первичная профилактика в группе КВР-П несет в себе уникальную возможность влияния на последующее течение заболевания [9] и улучшение исхода [8]. Однако парадокс современной профилактики заключается в том, что манифестация психоза в большей степени происходит не в установленных группах риска [28], так, по имеющимся данным, только 4,1% пациентов с первым психотическим приступом ранее попадали в поле зрения психиатров, занимающихся вопросами профилактики [42], что подчеркивает актуальность и общественную значимость улучшения эффективности работы профилактических служб.

Для определения клинических терапевтических подходов в группе КВР-П в первую очередь необходимо учитывать потенциальную эффективность терапии, оцененную с помощью такого статистического показателя, как количество пациентов, нуждающихся в лечении (Number needed to treat — NNT), или число больных, которых необходимо лечить для получения клинического эффекта хотя бы у одного из них — ЧБНЛ, и это количество на основании анализа данных о частоте манифестации van der Gaag [43] составляет 6 больных, т.е. это то количество пациентов, которое нуждается в проведении специфических профилактических мер для предотвращения одной манифестации, что свидетельствует о высокой потенциальной эффективности первичной профилактики психоза. Для сравнения автор приводит данные, что показатель ЧБНЛ в отношении эффективности превенции депрессивного эпизода значительно выше и составляет 22 человека. Предварительные результаты метаанализов постулируют, что проведение профилактического лечения в группе риска статистически достоверно эффективно; так, риск манифестации снижается на 52–54% в течение 12 мес. и на 37% в течение последующих 2–4 лет [43]. Таким образом, ЧБНЛ составляет 9 человек за первые 12 месяцев наблюдения и 12 человек за больший катамнестический период. Это показывает, что хотя эффективность терапии со временем уменьшается, но по-прежнему остается высокой в отношении превенции первого приступа.

Другим важным моментом в разработке терапевтических стандартов ведения пациентов из группы КВР-П, помимо эффективности, является безопасность лечебных мероприятий. Важно, чтобы назначенная терапия была сбалансированной в отношении пользы и риска, не обладала выраженными побочными явлениями, которые могут привести к отказам от лечения, и подходила для лечения всех пациентов этой группы [2]. Для изучения терапевтических мишеней и готовности пациентов на проведение лечения был проведен опрос больных из группы КВР-П [44] по следующим направлениям: (1) психопатологические симптомы, по поводу которых пациенты обращаются за психиа-

трической помощью, (2) ожидания пациентов относительно видов терапии при их первичном обращении за помощью (психотерапия, психофармакотерапия или их сочетание) и (3) их изменение после проведения разъяснительной беседы. Пациентов познакомили с основными принципами каждого вида лечения и уточняли, насколько они считают его приемлемым для себя. Собственно симптомы КВР-П (АПС и КИПС) не являлись ведущими, они выявлялись при тщательном клиничко-психопатологическом исследовании больных. Основные же жалобы были представлены следующим образом: стресс (56,7%) и/или депрессия (53,0%), трудности концентрации внимания (46,7%), тревога (40,0%), нарушение сна (40,0%) и недостаток мотивации (40,0%), нарушение мышления и речи (33,3%), раздражительность и/или гнев (23,3%). Были получены и другие данные о том, что причиной обращения пациентов к психиатру становятся негативные симптомы в виде изолированного снижения в эмоционально-волевой сфере [15]. Вторая часть исследования продемонстрировала, что 46,7% пациентов не имели отчетливых представлений о желаемом виде помощи, 36,7% ожидали назначения лечения или проведения психотерапевтических консультаций, 26,7% просили дать им информацию относительно своих симптомов или психиатрического диагноза. После разъяснений врача 86,7% полагали полезным консультацию психиатра, 80,0% — психотерапию, и 80,0% — психофармакотерапию. Таким образом, было установлено, что больные из группы КВР-П обращаются за специализированной медицинской помощью не по поводу АПС и КИПС, а в связи с другими психопатологическими расстройствами. Эти больные открыты для различных вариантов лечения, включая психотерапию и прием психофармакологических препаратов, что подчеркивает важность психообразования [4].

ВИДЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ ИЗ ГРУППЫ КВР-П

В основе существующей в настоящее время крайней противоречивости и неоднозначности подходов к терапии больных с КВР-П лежит нарастающий кризис психиатрического диагноза как такового, устанавливаемого с помощью существующих феноменологических и синдромальных квалификаций [29], с необходимостью приведения весомых биологических аргументов [45] в пользу того или иного патогенетического процесса, особенно в отношении риска манифестации психоза. Единственным общепризнанным постулатом является то, что если у пациента отсутствует быстрый ответ на лечение, в чем бы оно не заключалось, то допустимо применять специализированную терапию [2]. Вопрос о назначении антипсихотических препаратов больным из группы КВР-П является наиболее дискуссионным, что находит отражение и в официальных рекомендациях. Так, текущие международные руко-

водства NICE (the National Institute for Health and Care Excellence) и EPA (the European Psychiatric Association) предлагают разные подходы, если первое категорически запрещает применять антипсихотики с профилактической целью, то второе разрешает их использование, но только в случаях с тяжелой или нарастающей симптоматикой, в первую очередь АПС.

Противники нейролептической терапии больных из группы КВР-П приводят свидетельства метаанализов о том, что не может быть дано никаких определенных рекомендаций в отношении специфической профилактики в связи с недостоверными различиями в сравнении различных видов терапии [46], а также в связи с противоречивыми данными об эффективности того или иного вида лечения [47]. Так, например, сообщается, что превентивное лечение нейролептиками не доказало свою эффективность, напротив, их назначение прямо связано с развитием побочных явлений [48], следовательно, для терапевтического вмешательства у больных из группы КВР-П необходимо подбирать другие лекарственные средства.

Установлено, что назначение антидепрессантов больным из группы КВР-П оказывает нейропротективное действие, подтвержденное данными фМРТ: на фоне лечения отмечается увеличение поверхности левой нижней височной извилины, прецентральной извилины, правой постцентральной извилины и левой парацентральной доли [49], что клинически выражается в улучшении нейрокогнитивных функций, а также в ослаблении АПС [50]. При этом нейропротективное действие имеют антидепрессанты различных фармакологических классов: СИОЗС (эсциталопрам, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), СИОЗСиН (венлафаксин), НССА (миртазапин), АИОЗС (тразодон), СИОЗНиД (бупропион). Средняя доза антидепрессантов, применяемая для достижения такого эффекта, была невелика и составляла 28,14 мг в пересчете на флуоксетиновый эквивалент [51]. Предполагается, что на морфофункциональные связи головного мозга также может оказывать влияние доза и продолжительность лечения антидепрессантами [49], что является предметом дальнейших исследований. Имеются данные, что раннее назначение антидепрессантов коррелирует с улучшением клинических исходов у больных с КВР-П [46].

Изучение биологической основы КВР-П обнаружило вовлечение различных систем в патогенез этого феномена, включая иммунную активацию, оксидативный стресс и нарушение мембранного липидного обмена [52]. Течение шизофренического процесса тесно связано с повышением противовоспалительных цитокинов в периферической крови больных, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , что позволяет предположить изменение иммунного статуса уже на ранних этапах заболевания [53]. Это определяет перспективные исследования о применении противовоспалительных препаратов, оказывающих также нейропротективное действие, таких как ингибиторы ЦОГ (аспирин, целе-

коксиб), ингибиторы ферментов цитохрома P450 (тетрациклиновый антибиотик миноциклин), ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (статины) [54].

Длинноцепочечные омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) являются неотъемлемыми компонентами липидного слоя, образующими клеточную мембрану и в большом количестве встречаются в головном мозге [55]. Их дефицит, приводящий к опосредованному влиянию на иммунную систему, провоспалительному действию и снижению антиоксидантной защиты, является одним из факторов формирования КВР-П [56]. Таким образом, применение ПНЖК может быть перспективным в отношении не только редукции симптомов КВР-П, но также и других психопатологических расстройств, особенно у лиц юношеского возраста [57].

Приводятся результаты об эффективности различных психотерапевтических программ по профилактике психоза, включая КБТ (протоколы French & Morrison, van der Gaag), комплексную психологическую терапию (протокол Bechdorf), психоэмоциональные вмешательства, психологическое поддерживающее консультирование, семейную терапию и вмешательства на основе оценки потребностей (Needs-Based Interventions) [46].

Сторонники нейролептической терапии подчеркивают, что оценивать эффективность применения антипсихотиков необходимо не только по уменьшению выраженности симптомов КВР-В и снижению риска манифестации психоза, но также по улучшению функциональных исходов больных из группы КВР-П [29]. Известно, что уже на ранних этапах эндогенного процесса выявляется различной степени выраженности когнитивный дефицит, особенно в области памяти и внимания, который носит персистирующий характер и имеет тенденцию к нарастанию с течением времени [58]. Показано, что снижение рабочей памяти, регуляция которой в первую очередь связана с работой дофаминовой системы, в частности префронтальной коры, коррелирует со степенью выраженности АПС и увеличением риска манифестации психоза [59]. Также необходимо учитывать, что на инициальных этапах эндогенного процесса часто встречаются и отдельные негативные расстройства [16, 35, 36], как изолированные эмоциональные симптомы (в 51,2% случаев) в виде снижения интересов, эмоциональной сопричастности, уровня эмоциональной экспрессии, так и сочетанные эмоционально-волевые нарушения (у 40,2% больных), представленные истощаемостью энергетического потенциала, снижением продуктивности волевой деятельности [60], в лечении которых, по данным современной литературы [61], лишь антипсихотики последней генерации как сами по себе, так и в сочетании с психотерапевтическими методиками, доказали свое неоспоримое преимущество. В последние годы предлагается все больше вариантов такого комбинированного применения нейролептических препаратов (оланзапин, рисперидон, zipразидон, арипипразол) в сочета-

нии с психотерапией [62]. Таким образом, становится возможным проведение комплексного лечебного воздействия, направленного не только на профилактику манифестации психоза, но и на улучшение исходов с редукцией других психопатологических расстройств и повышением уровня социального функционирования [2].

В заключение, обобщая материал обзора, можно сказать, что в настоящее время не приведено никаких весомых доказательств, являются ли конкретные виды терапии (психологическая интервенция, медикаментозное лечение и проч.) более эффективными по сравнению с другими в отношении профилактики манифестации психоза у больных из группы КВР-П. Следовательно, по данным литературы, рекомендуется индивидуальный подход к лечению таких пациентов с учетом не только наличия формальных симптомов КВР-П, но также текущего психического состояния, длительности и степени выраженности психопатологических расстройств, уровня функционирования, социальных условий, доступности тех или иных видов терапии для конкретного пациента, а также его ожиданий в отношении методов лечения. На основании вышеизложенного необходимо выбирать наиболее безопасную тактику, руководствуясь принципом *primum non nocere*, с назначением психофармакотерапии при явно выраженных психопатологических расстройствах или при отсутствии признаков улучшения психического состояния при проведении психотерапевтических методик.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каледа ВГ, Омельченко МА, Румянцев АО. Психотический риск в юношеском возрасте. *Журнал Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина*. 2017;19(2):27–33. eLIBRARY ID: 29909882
Kaleda VG, Omelchenko MA, Rummyantsev AO. Psychotic risk in a young age. *Zhurnal Psichiatriya i psihofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina*. 2017;19(2):27–33. (In Russ.). eLIBRARY ID: 29909882
2. Nelson B, Amminger G, McGorry P. Recent Meta-Analyses in the Clinical High Risk for Psychosis Population: Clinical Interpretation of Findings and Suggestions for Future Research. *Front Psychiatry*. 2018;9:502 <https://DOI.org/10.3389/fpsyt.2018.00502>
3. Каледа ВГ, Омельченко МА, Сергеева ОЕ, Голиббет ВЕ, Румянцев АО. Доманифестный этап юношеских эндогенных приступообразных психозов и проблема выявления факторов риска их манифестации. XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы», Казань. 2015;969–970. eLIBRARY ID: 27650128
Kaleda VG, Omel'chenko MA, Sergeeva OE, Golimbet VE, Rummyantsev AO. Domanifestnyj etap yunosheskih endogennyh pristupoobraznyh psihozov i problema

- vyavleniya faktorov riska ih manifestacii. XVI S'ezd psixiatrov Rossii. Vserossijskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Psihiatriya na etapah reform: problemy i perspektivy», Kazan'. 2015;969–970. (In Russ.). eLIBRARY ID: 27650128
4. Мазаева НА, Головина АГ. Шизофрения с ранним началом: мишени психообразования. *Сознание*. 2019;21(10):47–53.
Mazaeva NA, Golovina AG. Early onset schizophrenia: Targets of psychoeducation. *Consciousness*. 2019;21(10):47–53. (In Russ.). [http://dx.DOI.org/10.26787/nydha-2686-6846-2019-21-10-47-53](http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6846-2019-21-10-47-53)
 5. Addington J, Goldshtein B, Wang J, Kennedy S, Bray S, Lebel C, Hesse S, Marshall C, MacQueen G. Youth at-risk for serious mental illness: Methods of the PROCAN study. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):219. [http://dx.DOI.org/10.1186/s12888-018-1801-0](http://dx.doi.org/10.1186/s12888-018-1801-0)
 6. Kline E, Seidman L, Cornblatt B, Woodberry K, Bryant C, Bearden C, Cadenhead K, Cannon T, Mathalon D, McGlashan T, Perkins D, Tsuang M, Walker E, Woods S, Addington J. Depression and clinical high-risk states: Baseline presentation of depressed vs. non-depressed participants in the NAPLS-2 cohort. *Schizophr. Res*. 2018;192:357–363. [https://DOI.org/10.1016/j.schres.2017.05.032](https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.032)
 7. Gore FM, Bloem PJN, Patton GC, Ferguson J, Joseph V, Coffey C, Sawyer SM, Mathers CD. Global burden of disease in young people aged 10–24 years: a systematic analysis. *Lancet Lond. Engl*. 2011;377:2093–2102. [https://DOI.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60512-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60512-6)
 8. Fusar-Poli P. The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophr. Bull*. 2017;43(1):44–47. [https://DOI.org/10.1093/schbul/sbw158](https://doi.org/10.1093/schbul/sbw158)
 9. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, Gallinat J, Giedd J, Grayson DR, Heinrichs M, Kahn R, Krebs MO, Leboyer M, Lewis D, Marin O, Marin P, Meyer-Lindenberg A, McGorry P, McGuire P, Owen MJ, Patterson P, Sawa A, Spedding M, Uhlhaas P, Vaccarino F, Wahlestedt C, Weinberger D. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev. Drug Discov*. 2016;15:485–515. [https://DOI.org/10.1038/nrd.2016.28](https://doi.org/10.1038/nrd.2016.28)
 10. Oliver D, Davies C, Crossland G, Lim S, Gifford G, McGuire P, Fusar-Poli P. Can we reduce the duration of untreated psychosis? A meta-analysis of controlled interventional studies. *Schizophr. Bull*. 2018;44(6):1362–1372. [https://DOI.org/10.1093/schbul/sbx166](https://doi.org/10.1093/schbul/sbx166)
 11. Andreou C, Bailey B, Borgwardt S. Assessment and treatment of individuals at high risk for psychosis. *B.J. Psych. Advances*. 2019;25(3):177–184. [https://DOI.org/10.1192/bja.2019.3](https://doi.org/10.1192/bja.2019.3)
 12. Fusar-Poli P, Cappucciati M, De Micheli A, Rutigliano G, Bonoldi I, Tognin S, Ramella-Cravaro V, Castagnini A, McGuire P. Diagnostic and prognostic significance of brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS) in individuals at ultra high risk. *Schizophr. Bull*. 2017;43:48–56. [https://DOI.org/10.1093/schbul/sbw151](https://doi.org/10.1093/schbul/sbw151)
 13. Сергеева ОЕ, Каледа ВГ, Голимбет ВЕ. К вопросу о выявлении в подростково-юношеском возрасте группы высокого риска манифестации эндогенных психозов (психопатологические и молекулярно-генетические аспекты). *Психиатрия*. 2014;3(63):59–59. eLIBRARY ID: 23113218
Sergeeva OE, Kaleda VG, Golimbet VE. K voprosu o vyavlenii v podrostkovo-yunosheskom vozraste gruppy vysokogo riska manifestacii iendogennyh psihozov (psihopatologicheskie i molekulyarno-geneticheskie aspekty). *Psychiatry*. 2014;3(63):59–59. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23113218
 14. Голимбет ВЕ, Коровайцева ГИ, Лежейко ТВ, Каледа ВГ, Абрамова ЛИ, Габаева МВ. Способ прогнозирования риска развития шизофрении. Патент на изобретение RU 2548784 С1. *Бюлл.* 11.20.04.2015. eLIBRARY ID: 37429920
Golimbet VE, Korovajtseva GI, Lezhejko TV, Kaleda VG, Abramova LI, Gabaeva MV. Method for predicting risk of schizophrenia. Patent for invention. RU 2548784 C1. *Bull* 11.20.04.2015. (In Russ.). eLIBRARY ID: 37429920
 15. Falkenberg I, Valmaggia L, Byrnes M, Frascarelli, Jones C, Rocchetti M, Straube B, Badger S, McGuire P, Fusar-Poli P. Why are help-seeking subjects at ultra-high risk for psychosis help-seeking? *Psychiatry Res*. 2015;228(3):808–815. [https://DOI.org/10.1016/j.psychres.2015.05.018](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.018)
 16. Скугаревская ММ. Синдром ослабленного психоза — новый диагноз в психиатрии? *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина*. 2014;02:40–43. eLIBRARY ID: 21618132
Skuhareuskaya MM. Attenuated psychosis syndrome as a new diagnosis in psychiatry? *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina*. 2014;02:40–43. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21618132
 17. Алешкина ГА, Барденштейн ЛМ, Пугачева МЕ, Кононец АС. Острые кратковременные психотические расстройства шизофренического спектра (обзор литературы). *Психическое здоровье*. 2019;(11):51–64. [https://DOI.org/10.25557/2074-014X.2019.11.51-64](https://doi.org/10.25557/2074-014X.2019.11.51-64)
Aleshkina G.A., Bardenshtein L.M., Pugacheva M.E., Kononec A.S. Acute brief psychotic schizophrenia spectrum disorders (review of literature). *Psikhicheskoe zdorovie*. 2019;(11):51–64. (In Russ.). [https://DOI.org/10.25557/2074-014X.2019.11.51-64](https://doi.org/10.25557/2074-014X.2019.11.51-64)
 18. Румянцев АО, Омельченко МА, Каледа ВГ. Атенуированная психотическая симптоматика в структуре юношеской депрессии (клинико-психопатологические аспекты). *Российский психиатрический журнал*. 2018;1:61–70. eLIBRARY ID: 32636653
Rumyantsev AO, Omel'chenko MA, Kaleda VG. Attenuated psychotic symptoms in the structure of youth depression (clinical and psychopathological

- aspects). *Russian journal of psychiatry*. 2018;1:61–70. (In Russ.). eLIBRARY ID: 32636653
19. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
 20. Schultze-Lutter F, Theodoridou A. The concept of basic symptoms: its scientific and clinical relevance *World Psychiatry*. 2017;16(1):104–105. <https://DOI.org/10.1002/wps.20404>
 21. Незнанов НГ, Коцюбинский АП, Мазо ГЭ. Биопсихосоциальная концепция психических расстройств как основа холистического диагностического подхода. Часть 1. Социальная и клиническая психиатрия. 2018;28(3):62–67. eLIBRARY ID: 36693858
Neznanov NG, Kotsubinsky AP, Mazo GE. Biopsychosocial concept of mental disorders as a basis for holistic diagnostic approach. Part 1. *Social'naya i klinicheskaya psihiatriya*. 2018;28(3):62–67. (In Russ.). eLIBRARY ID: 36693858
 22. Schultze-Lutter F, Debbané M, Theodoridou A, Wood SJ, Raballo A, Michel C, Schmidt SJ, Kindler J, Ruhrmann S, Uhlhaas PJ. Revisiting the Basic Symptom Concept: Toward Translating Risk Symptoms for Psychosis into Neurobiological Targets. *Front Psychiatry*. 2016;7:9. <https://DOI.org/10.3389/fpsy.2016.00009>
 23. Parnas J. The core Gestalt of schizophrenia. *World Psychiatry*. 2012;11(2):67–69. <https://DOI.org/10.1016/j.wpsyc.2012.05.002>
 24. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S, Woods SW, Addington J, Nelson B, Nieman DH, Stahl DR, Rutigliano G, Riecher-Rössler A, Simon AE, Mizuno M, Lee TY, Kwon JS, Lam MM, Perez J, Keri S, Amminger P, Metzler S, Kawohl W, Rössler W, Lee J, Labad J, Ziermans T, An SK, Liu CC, Woodberry KA, Braham A, Corcoran C, McGorry P, Yung AR, McGuire PK. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:113–20. <https://DOI.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2324>
 25. Schimmelmann BG, Michel C, Martz-Irngartinger A, Linder C, Schultze-Lutter F. Age matters in the prevalence and clinical significance of ultra-high-risk for psychosis symptoms and criteria in the general population: findings from the BEAR and BEARS-kid studies. *World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc WPA*. 2015;14:189–97. <https://DOI.org/10.1002/wps.20216>
 26. Мазаева НА. Подростковые депрессии: взгляд на проблему (по данным зарубежных публикаций). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2017;19(3):25–34. eLIBRARY ID: 30281184
Mazaeva NA. Adolescent depressions: a view on the problem (by the foreign publications). *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2017;19(3):25–34. (In Russ.). eLIBRARY ID: 30281184.
 27. Gerstenberg M, Hauser M, Al-Jadiri A, Sheridan EM, Kishimoto T, Borenstein Y, Vernal D, David L, Saito E, Landers SE, Carella M, Singh S, Carbon M, Jiménez-Fernández S, Birnbaum ML, Auther A, Carrión RE, Cornblatt BA, Kane JM, Walitza S, Correll CU. Frequency and correlates of DSM-5 attenuated psychosis syndrome in a sample of adolescent inpatients with nonpsychotic psychiatric disorders. *J. Clin. Psychiatry*. 2015;76:e1449–1458. <https://DOI.org/10.4088/JCP.14m09435>
 28. van Os J, Guloksuz S. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry*. 2017;16:200–206. <https://DOI.org/10.1002/wps.20423>
 29. McGorry P, Hartmann J, Spooner R, Nelson B. Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry*. 2018;17(2):133–142. <https://DOI.org/10.1002/wps.20514>
 30. Debbané M, Eliez S, Badoud D, Conus P, Flückiger R, Schultze-Lutter F. Developing psychosis and its risk states through the lens of schizotypy. *Schizophr. Bull.* 2015;41(suppl 2):S396–S40. <https://DOI.org/10.1093/schbul/sbu176>
 31. Carrion RE, Correll CU, Auther AM, Cornblatt BA. A severity-based clinical staging model for the psychosis prodrome: longitudinal findings from the New-York recognition and prevention program. *Schizophr. Bull.* 2017;43:64–74. <https://DOI.org/10.1093/schbul/sbw155>
 32. Rutigliano G, Valmaggia L, Landi P, Frascarelli M, Cappucciati M, Sear V, Rocchetti M, De Micheli A, Jones C, Palombini E, McGuire P, Fusar-Poli P. Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *J. Affect. Disord.* 2016;203:101–110. <https://DOI.org/10.1016/j.jad.2016.05.053>
 33. Polari A, Lavoie S, Yuen HP, Amminger P, Berger G, Chen E, deHaan L, Hartmann J, Markulev C, Melville F, Nieman D, Nordentoft M, Riecher-Rössler A, Smesny S, Stratford J, Verma S, Yung A, McGorry P, Nelson B. Clinical trajectories in the ultra-high risk for psychosis population. *Schizophr. Res.* 2018;197:550–556. <https://DOI.org/10.1016/j.schres.2018.01.022>
 34. Lin A, Wood SJ, Nelson B, Beavan A, McGorry P, Yung AR. Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *Am. J. Psychiatry*. 2015;172:249–258. <https://DOI.org/10.1176/appi.ajp.2014.13030418>
 35. Смудевич АБ, Мухорина АК, Воронова ЕИ, Романов ДВ. Современные концепции негативных расстройств при шизофрении и заболеваниях шизофренического спектра. *Психиатрия*. 2016;4(72):5–19. eLIBRARY ID: 29384079
Smulevich AB, Muhorina AK, Voronova EI, Romanov DV. Modern concepts of negative disorders in schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders. *Psychiatry*. 2016;4(72):5–19. (In Russ.). eLIBRARY ID: 29384079

36. Бархатова АН. Прогностическое значение психопатологической структуры ремиссии на начальном этапе шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(3):5–11. <https://DOI.org/10.17116/jnevro20191190315>
- Barkhatova AN. Prognostic importance of the psychopathological remission structure at the initial stage of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(3):5–11 (In Russ.). <https://DOI.org/10.17116/jnevro20191190315>
37. Oliver D, Reilly TJ, Baccaredda BO, Petros N, Davies C, Borgwardt S, McGuire P, Fusar-Poli P. What Causes the Onset of Psychosis in Individuals at Clinical High Risk? A Meta-analysis of Risk and Protective Factors. *Schizophr. Bull.* 2020;46(1):110–120. <https://DOI.org/10.1093/schbul/sbz039>
38. Piskulic D, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Heinssen R, Perkins DO, Seidman LJ, Tsuang MT, Walker EF, Woods SW, McGlashan TH. Negative symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry Res.* 2012;196(2–3):220–224. <https://DOI.org/10.1016/j.psychres.2012.02.018>
39. Lee TY, Lee J, Kim M, Choe E1, Kwon JS. Can we predict psychosis outside the clinical high-risk state? A systematic review of non-psychotic risk syndromes for mental disorders. *Schizophr. Bull.* 2018;44:276–85. <https://DOI.org/10.1093/schbul/sbx173>
40. Смугевич АБ, Брико НИ, Андрющенко АВ, Романов ДВ, Шуляк ЮА, Бражников АЮ, Герасимов АН, Меликпашаян АЭ, Миронова ЕВ, Пушкарев ДФ. Коморбидность депрессии и расстройств неаффективного шизофренического спектра: клинико-эпидемиологическое исследование ЭДИП. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;115(11(2)):6–19. eLIBRARY ID: 25418317
- Smulevich AV, Briko NI, Andryushchenko AV, Romanov DV, Shuliak YuA, Brazhnikov AYU, Gerasimov AN, Melikpashaian AE, Mironova EV, Pushkarev DF. Comorbidity of depression and nonaffective — schizophrenia spectrum disorders: the clinical-epidemiological study EDIP. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(11(2)):6–19. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25418317
41. Koutsouleris N, Kambeitz-Ilankovic L, Ruhrmann S, Rosen M, Rueda A, Dwyer DB, Paolini M, Chisholm K, Kambeitz J, Haidl T, Schmidt A, Gillam J, Schulze-Lutter F, Falkai P, Reiser M, Riecher-Rössler A, Upthegrove R, Hietala J, Salokangas RKR, Pantelis C, Meisenzahl E, Wood SJ, Beque D, Brambilla P, Borgwardt S. PRONIA Consortium. Prediction models of functional outcomes for individuals in the clinical high-risk state for psychosis or with recent-onset depression: a multimodal, multisite machine learning analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(11):1156–1172. <https://DOI.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2165>
42. Ajnakina O. First episode psychosis: looking backwards and forwards. London: King's College London, 2017. https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/files/64380968/2017_Ajnakina_Olesya_1113069_thesis.pdf
43. van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A, French P, Linszen DH, Yung AR, McGorry P, Cuijpers P. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr. Res.* 2013;149:56–62. <https://DOI.org/10.1016/j.schres.2013.07.004>
44. Brummit K, Addington J. Treatment possibilities for individuals at clinical high risk of psychosis. *Early Interv Psychiatry*. (2014)7(2):155–161. <https://DOI.org/10.1111/j.1751-7893.2012.00370.x>
45. Borsboom D, Cramer A, Kalis A. Brain disorders? Not really... Why network structures block reductionism in psychopathology research. *Behav. Brain Sci.* 2018;24:1–54. <https://DOI.org/10.1017/S0140525X17002266>
46. Davies C, Radua J, Cipriani A, Stahl D, Provenzani U, McGuire P, Fusar-Poli P. Efficacy and Acceptability of Interventions for Attenuated Positive Psychotic Symptoms in Individuals at Clinical High Risk of Psychosis: A Network Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2018;9:187. <https://DOI.org/10.3389/fpsy.2018.00187>
47. Taylor M, Perera U. NICE CG178 psychosis and schizophrenia in adults: Treatment and management — an evidence-based guideline? *Br. J. Psychiatry*. 2015;206:357–359 <https://DOI.org/10.1192/bjp.bp.114.155945>
48. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f185.10.1136/bmj.f762
49. Bykowsky O, Harrisberger F, Schmidt A, Smieskova R, Hauke DJ, Egloff L, Riecher-Rössler A, Fusar-Poli P, Huber CG, Lang UE, Andreou C, Borgwardt S. Association of antidepressants with brain morphology in early stages of psychosis: an imaging genomics approach. *Sci. Rep.* 2019;9(1):8516. <https://DOI.org/10.1038/s41598-019-44903-y>
50. Hatton SN, Lagopoulos J, Hermens DF, Scott E, Hickie IB, Bennett MR. Cortical thinning in young psychosis and bipolar patients correlate with common neurocognitive deficits. *International Journal of Bipolar Disorders*. 2013;1(1):1–13. <https://DOI.org/10.1186/2194-7511-1-3>
51. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A, Barbui C, Leucht S, Furukawa TA. Dose equivalents of antidepressants: evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J. Affect. Disord.* 2015;180:179–184. <https://DOI.org/10.1016/j.jad.2015.03.021>
52. Davis J, Moylan S, Harvey BH, Maes M, Berk M. Neuroprogression in schizophrenia: pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries. *Aust. NZ J. Psychiatry*. 2014;48:512–529. <https://DOI.org/10.1177/0004867414533012>

53. Bolu A, Aydın MS, Akgün A, Coşkun A, Garip B, Öznur T, Çelik C, Uzun Ö. Serum Levels of High Sensitivity C-reactive Protein in Drug-naïve First-episode Psychosis and Acute Exacerbation of Schizophrenia. *Clin. Psychopharmacol Neurosci.* 2019;17(2):244–249. <https://DOI.org/10.9758/cpn.2019.17.2.244>
54. Hong J, Bang M. Anti-inflammatory Strategies for Schizophrenia: A Review of Evidence for Therapeutic Applications and Drug Repurposing. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2020;18(1):10–24. <https://DOI.org/10.9758/cpn.2020.18.1.10>
55. Dyal SC. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. *Front. Aging. Neurosci.* 2015;7:52. <https://DOI.org/10.3389/fnagi.2015.00052>
56. Amminger GP, Berger M, Rice SM, Davey CG, Schafer MR, McGorry PD. Novel biotherapies are needed in youth mental health. *Australia Psychiatry.* 2017;425:117–20. <https://DOI.org/10.1177/1039856217698237>
57. Berger M, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer MR, Mossaheb N, Schlögelhofer M, Smesny S, Hickie IB, Berger GE, Chen EYH, de Haan L, Nieman DH, Nordentoft M, Riecher-Rössler A, Verma S, Thompson A, Yung AR, McGorry PD, Amminger GP. Relationship Between Polyunsaturated Fatty Acids and Psychopathology in the NEURAPRO. *Clinical Trial. Front Psychiatry.* 2019;10:393. <https://DOI.org/10.3389/fpsy.2019.00393>
58. Goulding S, Holtzman C, Trotman H, Ryan A, MacDonald A, Shapiro D, Brasfield J, Walker E. The Prodrome and Clinical Risk for Psychotic Disorders. *Child Adolesc. Psychiatr Clin. N. Am.* 2013;22(4):557–567. <https://DOI.org/10.1016/j.chc.2013.04.002>
59. Schmidt A, Smieskova R, Simon A, Allen P, Fusar-Poli P, McGuire PK, Bendfeldt K, Aston J, Lang UE, Walter M, Radue EW, Riecher-Rössler A, Borgwardt SJ. Abnormal effective connectivity and psychopathological symptoms in the psychosis high-risk state. *J. Psychiatry Neurosci.* 2014;39(4):239–248. <https://DOI.org/10.1503/jpn.130102>
60. Демчева НК, Кузнецов СВ, Михайлов ВИ. Формирование, клиника и динамика негативной симптоматики на инициальном этапе шизофрении. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2015;10:13–20. eLIBRARY ID:28765869
- Demchyeva NK, Kazakhovtzev BA, Mikhailov VI. Formation, clinic and dynamic of negative symptomatic of the initial stage of schizophrenia. *Vestnik nevrologii psichiatrii i neyrohirurgii.* 2015;10:13–20. (In Russ.). eLIBRARY ID:28765869
61. Омельченко МА. Негативные симптомы на инициальном этапе шизофрении в юношеском возрасте (современные аспекты дифференциально-диагностической оценки и терапии). *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2019;(4–2):41–48. <https://DOI.org/10.31363/2313-7053-2019-4-2-41-48>
- Omelchenko MA. Negative symptoms at the prodromal stage of schizophrenia at a young age (current problems of diagnostics and treatment). *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology.* 2019;(4–2):41–48. (In Russ.). <https://DOI.org/10.31363/2313-7053-2019-4-2-41-48>
62. Deas G, Kelly C, Hadjinicolaou AV, Holt C, Agius M, Zaman R. An update on: meta-analysis of medical and non-medical treatments of the prodromal phase of psychotic illness in at risk mental states. *Psychiatr. Danub.* 2016;28:31–38. PMID:27663802

Информация об авторе

Омельченко Мария Анатольевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID 0000-0001-8343-168X
E-mail: omelchenko-ma@yandex.ru

Information about the author

Maria A. Omelchenko, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, ORCID 0000-0001-8343-168X
E-mail: omelchenko-ma@yandex.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Омельченко Мария Анатольевна/Maria A. Omelchenko
E-mail: omelchenko-ma@yandex.ru

Дата поступления 04.05.2020
Received 04.05.2020

Дата рецензии 15.05.2020
Revised 15.05.2020

Дата принятия 29.05.2020
Accepted for publication 29.05.2020