

Modern approaches to the diagnosis and care of patients at the prodromal stage of schizophrenia

Olena Khaustova
Vitalii Omelianovych

Bogomolets National Medical University
P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate
Education

Background. The prodrome of psychosis is a period of pre-psychotic disorder that represents a deviation from previous human experience and behavior. It's diagnosed partly retrospectively after the development of definitive symptoms and signs of schizophrenia. A prolonged untreated prodromal period is a precursor to an adverse disease course.

Method. The research material is modern publications devoted to the study of the clinical features of the prodromal stage of schizophrenia and the provision of specialized medical care. The research method is bibliographic and analytical.

Results. Modern diagnostic systems reveal early signs that are often observed in people at high risk of developing a psychotic disorder. Clinical factors of increased risk of transition to psychosis and very high-risk factors of psychosis in youth have been identified. Certain areas of painful change are stratified into neurotic, affective, cognitive, physical, behavioral, as well as subthreshold nonspecific and specific psychotic symptoms. Were selected types of psychosis` prodrome, depending on the severity of subthreshold psychotic symptoms.

The influence of cannabinoids on the central nervous system is carried out through a system of presynaptic endocannabinoid receptors, among which two types are distinguished: cannabinoid receptors of the first type (CB1) and cannabinoid receptors of the second type (CB2). These receptors are physiologically adapted to interact with two endogenous cannabinoids that are produced in the human body - with anandamide and 2-arachidonoylglycerol. Recent studies have shown that the level of anandamide in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia is significantly increased. Moreover, in those who used cannabis occasionally, the level of this neurotransmitter was significantly higher than in those who used cannabis systematically or did not use it at all. Currently, there are three main scientific models of a possible association of schizophrenia and cannabis use: the "self-medication hypothesis", the "causal model" and the "general factor hypothesis". «General factor hypothesis» seems to be the most logical, since, indeed, the increased risk of both dependence on cannabis and the development of schizophrenia and other psychotic disorders of the schizophrenic spectrum can be associated with some common factor. Some genetic or social factors can act as this common factor, and in the group of people who are under the influence of this factor, the predisposition to psychotic disorders and cannabis use can have a synergistic effect on the emerging of clinically defined schizophrenia. International clinical guidelines recommend a few practical steps in monitoring patients in the psychosis` prodrome. But there are cautious about the use of antipsychotics if the patient does not meet the diagnostic criteria for a psychotic disorder. It's advisable treating the psychosis` prodrome by a combination of antipsychotics and/or antidepressants, psychotherapy for patients and their families, as well as by omega-3 fatty acids. The prodromal phase of schizophrenia is the most optimal target for primary medical intervention, but its diagnostics and therapy require further scientific research and validation in actual clinical practice.

Conclusion. The prodromal stage of schizophrenia is the most optimal target for primary

medical intervention; however, its diagnosis and therapy require further scientific research and confirmation in current clinical practice. In addition, a number of legal issues remain unresolved, because the provision of specialized medical care to people who have not been diagnosed with a mental disorder is currently in a certain legal vacuum.

Актуальність

Продром психозу позначає період препсихотичного порушення, що представляє відхилення від попереднього досвіду та поведінки людини та діагностується почасти ретроспективно після розвитку остаточних симптомів та ознак шизофренії. Тривалий не лікований продромальний період є передвісником несприятливого перебігу хвороби.

Сучасні системи діагностики виявляють ранні ознаки, які часто спостерігаються у людей з високим ризиком розвитку психотичного розладу. Визначені клінічні фактори підвищеного ризику переходу до психозу та фактори дуже високого ризику психозу у молоді. Окремі сфери хворобливих змін стратифіковані на невротичні, афективні, когнітивні, фізичні, поведінкові, а також підпорогові психотичні симптоми неспецифічного та специфічного характеру. Виділені окремі типи продрому психозу в залежності від виразності підпорогової психотичної симптоматики.

Міжнародні клінічні настанови рекомендують декілька практичних кроків у моніторингу пацієнтів у продромі психозу, але з обережністю відносяться до застосування антипсихотичних засобів, якщо пацієнт не відповідає діагностичним критеріям психотичного розладу. Доцільним є комбіноване лікування продрому психозу із сполученням антипсихотичних та/або антидепресантних препаратів, психотерапії для пацієнтів та їх сімей, а також прийому омега-3 жирних кислот.

Методи та матеріали

Матеріал дослідження – сучасні публікації, присвячені вивченню клінічних особливостей продромального етапу шизофренії та надання спеціалізованої медичної допомоги. Метод дослідження – бібліографічно-аналітичний.

Результати

Питання діагностики перших проявів шизофренії на продромальному етапі її розвитку

Стадія продрому шизофренії потенційно є найбільш оптимальною мішенню первинного медичного втручання, але діагностика та терапія на продромальному етапі потребують подальших наукових досліджень та їх підтвердження в реальній клінічній практиці.

Термін «продром» походить від грецького слова «prodromos», що означає провісник події. У клінічній медицині до продрому відносяться ранні симптоми та ознак недуги, які передують характерним проявам гострої, повністю розвиненої хвороби. По суті, термін позначає період препсихотичного порушення, що представляє відхилення від попереднього досвіду та поведінки людини. Як і в клінічній медицині, продром - це ретроспективна концепція, яка почасти діагностується лише після розвитку остаточних симптомів та ознак.

Першому психотичному епізоду зазвичай передують препсихотична продромальна стадія, що розгортається протягом декількох років. Після цього відбувається коротша психотична продромальна стадія. Тривалий не лікований продромальний період є передвісником

несприятливого перебігу хвороби [1].

Австралійська клінічна настанова для ранніх психозів [2] пропонує досить цікаву клінічну ступеневу модель для психотичних розладів, що представлені в стадії продрому та відповідають клінічним стадіям 1a та 1b (Табл. 1).

Клінічна стадія	Визначення	Дефініція у «фазній» моделі	Цільова популяція	Втручання
0	Підвищений ризик виникнення психозу. На даний момент немає симптомів	Преморбід	Родичі-підлітки першого ступеня спорідненості людини з розладом	Первинна профілактика ПЕП, наприклад: Поліпшення грамотності у сфері психічного здоров'я; Сімейна психоосвіта; Психоосвіта щодо ПАР; Короткий тренінг когнітивних навичок.
1a	Легкі або неспецифічні симптоми психозу, включаючи нейрокогнітивний дефіцит. Легкі функціональні зміни або зниження	Можливий продром	Скринінг підліткового населення. Направлення: Лікарі первинної медичної допомоги; Шкільні консультанти.	Вторинна профілактика ПЕП, наприклад: Формальна психічна грамотність; Сімейна психоосвіта; КПТ; Активне зниження вживання ПАР.
1b	Надвисокий ризик психозу: помірні, але підпорогові симптоми, із помірними нейрокогнітивними змінами та тимчасове або хронічне зниження функціонування ($\geq 30\%$ та/або $<50\%$ погіршення за SOFAS (PSP) за попередні 12 місяців)	Можливий продром	Направлення: Освітні агенції; Лікарі первинної медичної допомоги; Відділення невідкладної допомоги; Благодійні організації; Шкільні та університетські консультанти.	Вторинна профілактика ПЕП, наприклад: Психоедукація; КПТ; Припинення вживання або зменшення шкоди від ПАР); Омега-3 жирні кислоти; Антидепресанти або стабілізатори настрою.
2	Перший епізод психотичного розладу - повний пороговий розлад із середньо-важкими симптомами, нейрокогнітивний дефіцит та зниження функціональності (GAF 30-50), включає гострий період та ранній період одужання	Гострий період та ранній період одужання	Направлення: Лікарі первинної медичної допомоги; Відділення невідкладної допомоги; Благодійні організації; Установи спеціалізованої допомоги; Наркологічна допомога.	Раннє втручання для ПЕП: Психоедукація; КПТ; Робота з вживанням ПАР; ААП; Антидепресанти або стабілізатори настрою; Професійна реабілітація.
3a	Неповна ремісія після першого втручання	Пізнє/неповне одужання	Первинна та спеціалізована медична допомога	Втручання фази 2 + додатковий акцент на медичні та психосоціальні стратегії досягнення ремісії
3b	Стабілізовані лікуванням загострення або рецидив психотичного розладу, з рівнем GAF ніжче першого епізоду, залишковими	Пізнє/неповне одужання	Первинна та спеціалізована медична допомога	Втручання фази 3a + додатковий акцент на профілактику рецидивів та стратегії, спрямовані на "ранні попереджувальні знаки"

Клінічна стадія	Визначення	Дефініція у «фазній» моделі	Цільова популяція	Втручання
	й нейрокогнітивними симптомами			
3с	Деякі рецидивів з об'єктивним погіршенням клінічної картини та впливу хвороби	Пізнє / неповне одужання	Спеціалізована медична допомога	Втручання фази 3b + тривала стабілізація
4	Тяжка, стійка АБО безперервна хвороба з нейрокогнітивними симптомами та критеріями інвалідності	Хронічний перебіг	Спеціалізована медична допомога	Втручання фази 3с, але з акцентом на клозапіні, інші третинні методи лікування, соціальна активація незважаючи на інвалідність

Таблиця 1. Клінічна ступенева модель для психотичних розладів (Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis, 2010)

Сучасні системи класифікації / діагностики виявляють ранні ознаки, які часто спостерігаються у людей з високим ризиком розвитку психотичного розладу. До них відносяться: основні симптоми, послаблені позитивні симптоми, короткі обмежені переривчасті психотичні симптоми, особливості шизотипового розладу особистості, генетичний ризик, пов'язаний з функціональним погіршенням, а також загальні симптоми, не характерні для психозу.

Існує спеціальне програмне забезпечення, наприклад "Коротка модель клінічного прогнозування для прогнозування переходу до психозу у осіб із клінічним станом високого ризику", що дозволяє за мінімумом ознак оцінити ймовірність настання психозу [3], як це показано у наведеному прикладі (Рис. 1 та Рис. 2).

1. Будь ласка, введіть тут клінічні особливості вашого нового пацієнта:

Дезорганізація мовлення (DS):



Незвичайний зміст думки (UTC):

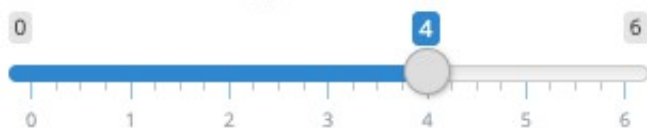


Рисунок 1. Оцінка лікарем двох позитивних симптомів у пацієнта з ризиком психозу

3. Подивіться, як бал змінився б у часі для цього конкретного пацієнта:

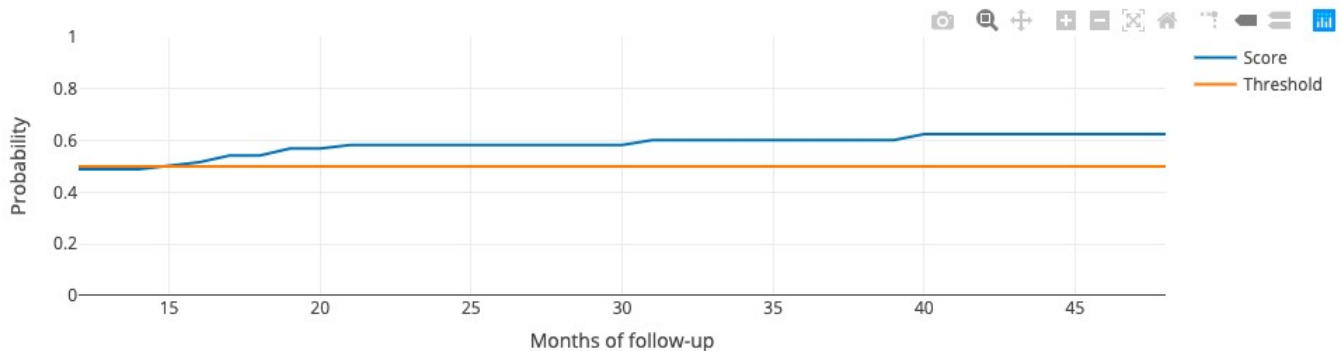


Рисунок 2. Прогноз 4-річної ймовірності переходу до психозу

В даний час прогнозованість дієвості діагностичних систем продрому шизофренії становить від 25 до 40%. Якщо врахувати додаткові фактори, позитивна прогнозна цінність може зрости до 68–80%. Таким чином, 20–75% осіб можуть бути помилково класифіковані як пацієнти в продромальному періоді шизофренії (хибнопозитивні).

За сучасними уявленнями, будь-яка молода людина, у якої спостерігається зниження академічної чи професійної функції, соціальна ізоляція, невдоволення та очевидний дистрес або тривога без чіткого провокуючого цитуючого чинника, має бути ретельно обстежена, особливо, якщо він (вона) має сімейний анамнез психозу [4].

Крім сімейного анамнезу, до клінічних факторів підвищеного ризику переходу до психозу належать: більша ступінь тяжкості та більша тривалість ослаблених позитивних симптомів; наявність химерних думок та поведінки; параноя; зниження загальної оцінки показників функціонування за попередній рік; вживання каннабісу або амфетамінів. Дитячі травми в анамнезі, підвищена чутливості до психосоціальних стресорів та порушення регуляції гіпоталамо-гонадної вісі також були пов'язані з прогресуванням психозу. Причому, продромальна фаза є передвісником не тільки психозів, але й інших психічних захворювань, таких як біполярний або обсесивно-компульсивний розлад.

Критичним маркером прогресування до психозу пропонується вважати такі ознаки, як деперсоналізація, дереалізація, зниження рефлексії щодо інших людей та навколишнього середовища та інтенсивна рефлексивність щодо себе чи інших людей. Ще один провісник - сприйняття негативу оточуючих до себе у вигляді підвищеної чутливості до неприйняття чи сорому. Наявність обсесивно-компульсивних симптомів під час продромальної фази пов'язано зі значним погіршенням функціонування, пришвидченим переходом до психозу та підвищеним ризиком самогубства [5].

На основі вивчення клінічних проявів факторів дуже високого ризику психозу у молоді, були стратифіковані окремі сфери хворобливих змін [6]: невротичні симптоми (тривога, неспокійність); симптоми, пов'язані з настроєм (депресія, ангедонія, відчуття провини, суїцидальні ідеї, коливання настрою); симптоми порушень вольової сфери (апатія, нудьга, втома, зменшення чи втрата енергії); когнітивні порушення (порушення концентрації уваги, заклопотаність, мрійливість, блокування думок, зниження рівня абстагування); ослаблені або підпорогові психотичні симптоми (перцептивні аномалії, підозрілість, зміна відчуття себе, інших або навколишнього світу); зміни в поведінці (погіршення рольового функціонування, соціальна ізоляція, імпульсивність, дивна, агресивна чи руйнівна поведінка); фізичні симптоми (соматичні скарги, втрата ваги, поганий апетит, порушення сну); інші симптоми (обсесивно-компульсивні, дисоціативні).

Також було визначено наступні критерії ідентифікації надвисоких показників ризику шизофренії:

- Молодий вік (від 15 до 25 років);
- Зміна суб'єктивного досвіду та поведінки останніми місяцями або в межах останніх п'яти років (які можуть коливатися, але прогресують).

Крім цього до показників ризику виникнення шизофренії також віднесені:

- Підпорогові позитивні симптоми (не досить тяжкі або стійкі, щоб скласти критерії, достатні для діагностики психотичного розладу).

або

- Короткий епізод психотичних симптомів в анамнезі (явні психотичні симптоми, що редукувались протягом семи днів).

або

- Генетична уразливість, така як наявність шизотипового розладу або родича першого ступеня з будь-яким психотичним розладом в анамнезі.

Також в якості показника ризику слід розглядати зниження функціональності ($\geq 30\%$ зниження в балах за Шкалою оцінки соціального та професійного функціонування (SOFAS) в будь-який час за попередні 12 місяців або тривале погане функціонування (SOFAS < 50 за попередні 12 місяців).

Продромальні психотичні симптоми зазвичай включають поєднання відносно неспецифічних та конкретних ознак та симптомів.

До неспецифічних ознак та симптомів прийнято відносити низьку стресостійкість, тривожність (включаючи соціальну тривожність), obsесивно-компульсивні симптоми, депресію та/або драгівливий настрій, посилення почуття відчуженості та пов'язані з цим труднощі самоідентифікації й «екзистенціальні» проблеми, а також невіразні соматичні скарги.

Серед конкретних ознак та симптомів слід назвати поєднання субсиндромальних чи субпорогових позитивних та негативних симптомів. До позитивних симптомів відносяться незвичайні чи своєрідні почуття, думки, переконання та зайняття: минуці ідеї відношення, підвищена недовіра або підозрілість, грандіозність, знеособленість або дереалізація, зміни у слухових, зорових, соматичних, смакових та/або тактильних відчуттях чи сприйманні. Негативні симптоми представлені демотивацією, апатією, притупленим афектом, ангедонією та соціальною відстороненістю або ізоляцією [7].

Нейрокогнітивні симптоми, як правило, легкої тяжкості, часто проявляються такою сукупністю симптомів: зниження концентрації уваги у вигляді посилення відволікання та забудькуватості, певна дезорганізація мислення та тимчасова сплутаність. Когнітивні труднощі такого роду досить неспецифічні і можуть спостерігатися у пацієнтів з низкою інших психічних розладів нервово-розвинених та нервово-психічних труднощів, включаючи синдром дефіциту уваги, специфічні порушення навчання та розлади настрою. Вони асоціюються із легким функціональним зниженням, яке проявляється в одній або декількох сферах: навчання, робота, стосунки у родині та з однолітками, догляд за собою, а також зниженням якості життя.

Дослідження Р. Gourzis з співавт. 100 осіб з продромальними симптомами шизофренії порівняно зі 100 особами без підтвердженого діагнозу шизофренії [8] показало наступне:

середня кількість симптомів становила відповідно 8 та 0, причому у пацієнтів з шизофренією першочергово розвивалися симптоми, що вказували на соціальну, професійну та афективну дисфункцію, тоді як симптоми групи контролю включали магічний зміст мислення та порушення настрою. Початкові продромальні симптоми авторами були поділені на три категорії: негативні, позитивно-препсихотичні та позитивно-дезорганізаційні. Пацієнти з «дезорганізованим підтипом» шизофренії здебільшого мали негативні симптоми в продромальному стані, а пацієнти з «параноїдальним підтипом» шизофренії найчастіше мали позитивні симптоми в продромальному стані. Спостереження за перебігом симптомів від продромального до психотичного стану виявило, що 58% симптомів збільшили свою інтенсивність, 21% - залишилися незмінними, 5% - зменшилися; 3% симптомів трансформувалися в афективні порушення, 9% - в марення, 1% - в галюцинації, а 3% симптомів зникли. Ступінь порушення рівня функціонування пацієнтів залежав від підтипу шизофренії навіть у продромальній фазі.

На теперішній час описано три основні клінічні різновиди продромальних підгруп. По-перше, це «Ослаблений психотичний синдром» attenuated psychotic syndrome (APS), коли пацієнт має певні проблеми із спілкуванням, сприйняттям та незвичайними думками, але всі ці симптоми є підпороговими та не досягають клінічно значущого рівня. Вони мають виникати принаймні один раз на тиждень протягом принаймні одного місяця і ставати прогресивно важчими протягом року.

Для другої продромальної підгрупи характерним є «Короткий переривчастий психотичний синдром» - Brief Limited Intermittent Psychotic Syndrome (BLIPS), у випадку виникнення якого крім проблем із спілкуванням та сприйняттям, пацієнт також має переривчасті психотичні думки. Ці химерні переконання чи галюцинації мають бути присутні протягом декількох хвилин щодня протягом принаймні одного місяця, але не більше трьох місяців.

Остання продромальна підгрупа - це так звана група «Генетичного ризику плюс функціональне погіршення» (G/D). Наразі ці особи не мають психотичних симптомів навіть субклінічного рівня, але раніше їм діагностували шизотипові розлади особистості або у них є родичі першого ступеню, у яких діагностовано психотичний розлад. Пацієнтів можливо віднести до цієї підгрупи, якщо за минулий рік у повсякденному житті у них відбулися значні скорочення активності в роботі або навчанні, погіршення стосунків чи загальної функціональності.

Коморбідне зловживання психоактивними речовинами на продромальному етапі шизофренії

Серед продромальних явищ, які нерідко спостерігаються напередодні дебюту шизофренії, шизотипових та шизоафективних розладів чи випереджають початок чергового нападу шизофренії, є коморбідне вживання психоактивних речовин. Це особливо небезпечно в дитячому та підлітковому віці, коли будь-які екологічні стресори, які взаємодіють зі змінами в мозку і його функціонуванням, виступають як фактори ризику виникнення психічних розладів [9]. Частина хворих на шизофренію з коморбідним тривалим зловживанням психоактивними речовинами (ПАР), згідно даним сучасних епідеміологічних досліджень, коливається від 10% до 70% [10, 11], при чому в роботах останніх років відмічається тенденція до зростання цього відсотку [12, 13, 14, 15]. З групи пацієнтів, що хворіють на шизофренію та мають коморбідний синдром залежності від вживання ПАР, найбільша кількість мають синдром залежності від нікотину (70%) та алкоголю (до 50%) [16], а вживання канабіноїдів взагалі деякими авторами вважається за стресовий чинник, який провокує рецидив захворювання [17]. Взагалі продуктивні симптоми шизофренії бувають значно більш вираженими у пацієнтів, які зловживають ПАР, зокрема, слухові галюцинації і маячні прояви частіше зустрічаються серед осіб, які зловживають алкоголем [16].

Однією з найбільш популярних на теперішній час гіпотез розвитку коморбідного синдрому залежності від ПАР є «гіпотеза самолікування» [11], яке, нібито, використовується хворими для боротьби з негативними симптомами шизофренії та для зменшення побічних ефектів нейрореплетиків [18]. Разом з цим, з сучасних наукових позицій стає можливим припустити, що насправді існують загальні нейробиологічні зміни і аномалії, які, скоріш за все, тісно пов'язані і з синдромом залежності, і з психічними розладами. На теперішній час вважається, що шизофренія впливає на нейронну схему, підвищуючи уразливість до залежності, при чому асоційовані з шизофренією аномалії в гіпокампі та фронтальній корі знижують контроль вживання ПАР, а низка нейротрансмітерів глутаматергічної та дофамінергічної систем приймають участь як у виникненні психотичних розладів, так і у розвитку синдрому залежності [19].

Стосовно до «гіпотези самолікування» є дані, які свідчать про те, що нікотин може зменшити когнітивний дефіцит та амнестичні розлади, викликані призначенням галоперідолу [18], хоча інші роботи вказують на те, що у пацієнтів, які зловживають тютюнопалінням, як правило потребують призначення значно більших доз антипсихотиків, що пояснюється викликаного нікотинном пришвидшення нейрореплетичного метаболізму [20].

Протягом останніх років найбільша увага прикута до вивчення впливу канабіноїдів на виникнення та розвиток рецидивів ендogenous психотичних розладів, що пов'язане як з поширеністю вживання цієї ПАР серед даної групи пацієнтів так і зі загальним зростанням кількості споживачів канабісу до 4% загальнолюдської популяції [21]. Дійсно, існують дані, які свідчать про те, що канабіноїди можуть виступати в якості фактору ризику розвитку шизофренії та інших психотичних розладів [22, 23, 24], а вживання канабісу у підлітковому віці пов'язане з підвищенням ризику дебюту шизофренії та шизотипового розладу у дорослому віці, а також зі зменшенням віку їх початку [25, 26].

Основною психоактивною сполукою канабіноїдів є транс- Δ -9 тетрагідроканабінол (в *cannabis indica* – Δ -9 тетрагідроканабіварін), внутрішньовенне введення якого в якості чистої сполуки призводить до виникнення у здорових людей минутих порушень поведінки та когнітивної сфери, які нагадують деякі прояви ендogenous психозів [25, 27]. Разом з цим, багато інших канабіноїдів можуть грати важливу роль в психопатологічній модуляції ефектів транс- Δ -9 тетрагідроканабінолу (TRC) [28].

Вплив канабіноїдів на центральну нервову систему здійснюється через систему пресинаптичних ендоканабіноїдних рецепторів, серед яких виділяють два типи:

1. Канабіноїдні рецептори першого типу (CB1R), які відповідають за антиноцицептивні дії, порушення когнітивної функції і пам'яті та знаходяться в нюховій цибулі, корі головного мозку (переважно у лобних ділянках), чорній субстанції, гіпоталамусі, гіпокампі, полосатому тілі та мозочку, а також, меншою мірою, в постсинаптичних мембранах, в серцевих м'язах, судинах, гонадах, скелетних м'язах, кістках та шкірі [29]. Ці рецептори пов'язані з класом пептидів G-інгібіторів аденілатциклази та знижує викидання нейротрансмітерів і зменшує активність сигнальних шляхів мітоген-активуємої протеїнкінази (MAPK).
2. Канабіноїдні рецептори другого типу (CB2R) знаходяться в основному в макрофагах, інших клітинах імунної системи, в гемопоетичних клітинах, в клітинах периферійних тканин печінки, в ендокринній частині підшлункової залози, в кістках та мікоглії, відповідаючи за звільнення цитокінів.

Ці рецептори фізіологічно пристосовані до взаємодії з двома ендogenous канабіноїдами, які виробляються в організмі людини – з анандамідом та 2-арахідонілгліцеролом. В роботах останніх років показане, що рівень саме анандаміду в цереброспинальній рідині хворих на шизофренію значно підвищений [30], при чому у тих, хто вживав канабіс епізодично, рівень цього нейротрансмітеру був значно більшим, ніж у тих, хто вживав канабіс систематично чи

не вживав його взагалі [31]. Автори цих досліджень приходять до висновку, що рівень анандаміду негативно корелює з виразністю психотичних симптомів, а систематичне вживання канабісу впливає на рівень анандаміду саме у хворих на шизофренію, а не у здорових споживачів.

На теперішній час можна говорити про три наукові моделі можливої асоціації шизофренії та вживання канабісу [29, 32].

Перша модель – «гіпотеза самолікування» (виникнення психотичного епізоду у пацієнтів, хворих на шизофренію, підсилює потяг до вживання канабісу). Наукові дані в даному випадку мають вкрай суперечливий характер, бо є роботи, в яких вони свідчать про її підтвердження [33, 34, 35], тоді як в інших результати досліджень повністю їй суперечать [36, 37].

Друга модель – «причинно-наслідкова модель» (вживання канабісу тягне за собою виникнення психотичного епізоду). Ця модель була найбільш популярною протягом останніх десятиріч. Разом з цим, конкретні доказові дані, що свідчать про зловживання канабісом призводить до виникнення шизофренії, відсутні. І хоча часовий зв'язок між зловживанням канабісу та наступним виникненням психотичного стану шизофренічного спектру добре вивчений і описаний [39, 40, 41], з цього абсолютно не обов'язково слід робити висновок, що саме канабіс викликав шизофренію. Ще одним аргументом, який грає проти цієї моделі, є той факт, що незважаючи на постійне зростання кількості споживачів канабісу в усьому світі, захворюваність на шизофренію залишається стабільною [42].

Третя модель – «гіпотеза спільного фактору» (існує спільний фактор, який відповідає за виникнення психозу та за розвиток синдрому залежності від вживання ПАР). Ця модель уявляється найбільш логічною, бо, дійсно, підвищений ризик виникнення залежності від канабісу та підвищений ризик розвитку шизофренії та інших психотичних розладів шизофренічного спектру може бути пов'язаний з деяким спільним фактором, в якості якого можуть виступати якісь генетичний чи соціальні фактори, а в групі людей, які знаходяться під впливом цього фактору, схильність до психотичних розладів та вживання канабісу можуть надавати синергічний вплив на виникнення клінічно обкресленої шизофренії [43, 44, 45].

Відомо, що етіологія шизофренії багатофакторна і це захворювання не є наслідком тільки генетичних факторів. В деяких роботах було показано, що у пацієнтів з коморбідними першим епізодом шизофренії, якому передувало вживання канабісу, в особистому анамнезі були і фізичне, і сексуальне насильство [46, 47]. Крім того, з позицій, що канабіс є «воротами важких наркотиків», досліджувались коморбідне вживання і таких психоактивних сполук, як лізергіндіетиламід, амфетамін, MDMA та ін., але дані відповідно цих груп пацієнтів також є дуже суперечливими, бо одні дослідження вказують на підтвердження «гіпотези спільного фактору», а інші, навпроти, суперечать їй [47, 48].

Питання надання спеціалізованої допомоги пацієнтам на продромальному етапі розвитку шизофренії

Надзвичайно актуальним та суперечливим на теперішній час залишається питання лікування пацієнтів на продромальній стадії шизофренії, коли клінічний діагноз захворювання ще не встановлений. Ключовою дилемою при організації допомоги пацієнтам, які виявляють ознаки та симптоми продрому шизофренії, є питання: чи слід обмежитися подальшим спостереженням, чи розпочинати лікування?

Міжнародні рекомендації з клінічної практики рекомендують декілька практичних кроків у моніторингу пацієнтів у препсихотичному стані, але з обережністю відносяться до застосування антипсихотичних засобів, якщо пацієнт не відповідає діагностичним критеріям психотичного розладу. Отже для пацієнта в продромальному періоді психозу рекомендовано:

1. Залучити особу до групи ризику;
2. Оцінити та моніторити психічний стан;
3. Надавати підтримку та лікувати коморбідні стани;
4. Проводити психоосвіту для пацієнта та його родини;
5. Сприяти розвитку у пацієнта навичок опанувати психотичні симптоми;
6. Уникати стигматизації, попереджати самостигматизацію пацієнта;
7. Уникати призначення антипсихотиків, поки не будуть присутні критерії психотичного розладу за МКХ 10 або DSM 5.

Деякі дані підтверджують доцільність когнітивно-поведінкової терапії (КПТ) під час початкової продромальної фази та додавання атипичного антипсихотичного засобу у низькій дозі, якщо пацієнт переходить у більш пізню фазу, що характеризується синдромами BLIPS чи APS. Але ці ж дослідження наголошують, що поєднання КПТ та антипсихотичних препаратів може тільки затримати, але не запобігти прогресуванню психічного розладу. Будь-який ризик виникнення несприятливих метаболічних ускладнень виключає використання атипичних антипсихотичних препаратів. Однією з можливих альтернатив є використання поліненасичених жирних кислот омега-3.

Клінічно корисним підходом було б розглядати продром шизофренії не як окрему діагностичну категорію за DSM 5, а як сукупність ознак та симптомів, пов'язаних із підвищеним ризиком розвитку психозу. Відповідно, особи, які перебувають у цій фазі, потребують ретельного спостереження та, можливо, раннього започаткування антипсихотичного засобу. Важливо залучити до співпраці пацієнта та його родину на вже ранньому етапі, щоб навчити їх орієнтуватися в діагностичній невизначеності, допомогти їм боротися зі стигмою, керувати факторами ризику і, нарешті, спільно визначити стратегію втручання.

Кохранівська база даних систематичних оглядів містить протокол метааналізу ранніх втручань в стадії продрому [49], який має бути проведений за 20-річний період з використанням клінічних критеріїв для виявлення людей, які мають ризик розвитку шизофренії, включаючи клінічні критерії високого ризику (КВР) («психічний стан ризику» - at-risk mental state (ARMS) або «продромальний синдром»); критерії надвисокого ризику (КНР) («ослаблений психотичний синдром» - attenuated psychotic syndrome (APS); «короткий обмежений переривчастий психотичний синдром» - Brief Limited Intermittent Psychotic Syndrome (BLIPS); та «генетичний ризик у поєднанні з порушенням функціонування».

До уваги братимуться наступні втручання:

1. Фармакотерапія: будь-які пероральні антипсихотичні засоби.
2. Альтернативні ліки (наприклад, омега 3, вітаміни B12, B6, фолієва кислота).
3. Психотерапія: включаючи психодинамічно орієнтовану індивідуальну психотерапію, когнітивну поведінкову психотерапію, групову терапію (психодинамічно орієнтовану), системну терапію, міжособистісну терапію, інтегративну терапію, сімейну терапію.
4. Психосоціальні втручання: включаючи психоедукацію (індивідуальну, групову та сімейну), метакогнітивний тренінг (індивідуальний та груповий), тренінг когнітивної реабілітації, тренінг соціальних навичок.
5. Комбінована фармакотерапія та психотерапія або психосоціальні втручання; або психосоціальні втручання, що включають комбінацію щонайменше двох підходів, один з яких – фармакотерапія та один психотерапія або психосоціальне втручання.
6. Плацебо.
7. Відсутність втручання (допускаються короткі амбулаторні консультації рідше за один раз на 3 місяці).

В якості попередніх висновків автори виділили три групи втручань та зауважили їх особливостях:

1. Фармакотерапевтичне лікування, включаючи антипсихотичні засоби, тимостабілізатори та антидепресанти. Терапія антипсихотиками є загальновизнаним налагодженим лікуванням першого епізоду психозу. Однак, через низку потенційних побічних ефектів, а також відсутність надійних доказів того, що воно ефективне для профілактики психозу, антипсихотичне лікування пропонується в даний час в продромальній фазі хвороби лише для більш складних випадків і лише для декількох атипичних антипсихотичних засобів [50]. Лікування антидепресантами не рекомендується для лікування епізоду гострого психозу, оскільки дані свідчать про те, що антидепресанти можуть бути пов'язані з ризиком погіршення перебігу психозу. Однак припускають, що лікування продромально-депресивних синдромів може фактично затримати початок психозу [51, 52]. Тимостабілізатори використовуються як лікування першої чи другої лінії біполярних розладів, але їх використання в продромальній стадії може бути корисним [53]. Анксиолітики застосовуються для короточасного зменшення тривожності при першому епізоді психозу. Висловлюється думка, що зменшення тривожності в продромальній фазі хвороби може відтермінувати психоз [54].

2. Застосування нутрієнтів / біодобавок та альтернативних ліків (омега 3, гліцин, d-серин, вітаміни групи B, фолієва кислота, модулятори імунної відповіді). На підставі гіпотези про зміну метаболізму ліпідів, рівня гомоцистеїну та нейрозапалення при шизофренії у ряді досліджень вивчався вплив різних добавок, спрямованих на відновлення ліпідного обміну або низький вміст вітамінів у людей з надвисоким ризиком психозу, де в окремих випадках була доведена їх певна дієвість [55, 56].

3. Психотерапія або психосоціальні втручання, включаючи психоосвіту, навчання соціальним навичкам, метакогнітивне навчання, когнітивне відновлення, сімейну терапію, індивідуальну психотерапію, комбінований комплексний підхід. Більшість досліджень зосереджуються на психосоціальних методах різної тривалості і пропонують психосоціальні втручання як терапію першої лінії для продромальної стадії. Дослідження показали мінливу та загалом невелику ефективність різноманітних психосоціальних методів для людей із шизофренією, особливо протягом більш тривалого періоду оцінки [57, 58, 59]. Когнітивно-поведінкова терапія, показала найбільшу дієвість в декількох рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Дійсно, станом на сьогодні пропонується безліч варіантів лікування в продромальній стадії шизофренії, і кожен з них може виявитися дієвим завдяки особливостям впливу на мозок пацієнтів. Так, фармакотерапія антипсихотиками ефективна щодо психотичних симптомів завдяки їх блокаді / агонізму мультирецепторних ділянок мозку. Зокрема, кортикальна трансмісія дофаміну через D1-рецептори може відігравати роль у порушенні робочої пам'яті та прояві негативних симптомів, тоді як активність дофаміну в стріатумі через D2-рецептори може модулювати гальмування відповіді, тимчасову організацію та моторну працездатність [60].

Тимостабілізатори можуть діяти як модулятори нейротрансмісії глутамату, протидіючи ефекту надмірної трансмісії глутамату. Анксиолітики можуть посилювати нейротрансмісію GABA, згодом знижуючи надмірну трансмісію глутамату. Обидва вони підтримують глутаматну гіпотезу шизофренії. Антидепресанти можуть посилювати серотонінергічну, норадренергічну або дофамінергічну нейротрансмісію в префронтальній корі, згодом впливаючи на когнітивні та депресивні симптоми в продромальній стадії шизофренії.

Нутрієнти / біодобавки та альтернативні ліки (омега 3, гліцин, d-серин, вітаміни групи B, фолієва кислота) діють як глутаматергічні модулятори (гліцин, d-серин), пригнічуючи підвищену імунну відповідь (ацетилсаліцилат та інші) або протидіючи зміненому фосфоліпідному обміну, який спостерігається у деяких людей із шизофренією [45, 46].

Психосоціальні втручання можуть підвищити впевненість у собі та самооцінку, когнітивні здібності, соціальні навички, соціальні взаємодії та соціальну підтримку, що все сприяє

посиленню механізмів подолання та зменшенню тривожності та вразливості до стресових факторів, а згодом і до психозу. Низький ризик, пов'язаний з застосуванням омега-3 жирних кислот та психосоціальними втручаннями, свідчить на їх користь як методів профілактичних втручань для людей, які ймовірно продромують. Більшість дослідників схиляється до доцільності комбінованого лікування продрому із сполученням антипсихотичних та/або антидепресантних препаратів, психотерапії для пацієнтів та їх сімей, а також прийому омега-3 жирних кислот.

Висновки

Втім, незважаючи на те, що стадія продрому шизофренії потенційно є найбільш оптимальною мішенню медичного первинного втручання, питання клінічної верифікації цього стану та методи терапевтичного втручання потребують подальших наукових досліджень та підтвердження результатів в реальній клінічній практиці. Крім того, залишається невирішеними ціла низка юридичних питань, бо надання спеціалізованої медичної допомоги особам, яким не встановлено будь-якого діагнозу психічного розладу, на теперішній час знаходиться у певному правовому вакуумі.

References

1. Skugarevsky O, Skugarevskaya M. Possibility of early detection and prevention of psychosis. *The Bulletin of Chuvash Psychiatry and Psychology*. 2015;11(2):10-25.
2. Australian clinical guidelines for early psychosis. Melbourne: Orygen Youth Health; 2010.
3. Kotlicka-Antczak M, Karbownik M, Stawiski K, et al. Short clinically-based prediction model to forecast transition to psychosis in individuals at clinical high risk state. *Eur Psychiatry*. 2019;58:72-9.
4. Madaan V, Bestha D, Kolli V. Schizophrenia prodrome: an optimal approach. *Curr Psychiatry*. 2014;13(3):16-20.
5. Häfner H. From Onset and Prodromal Stage to a Life-Long Course of Schizophrenia and Its Symptom Dimensions: How Sex, Age, and Other Risk Factors Influence Incidence and Course of Illness. *Psychiatry J*. 2019;9804836.
6. Yung A, Phillips L, Yuen H, McGorry P. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophrenia research*. 2004;67(2):131-42.
7. Orlova N, Shklier M, Khaustova E. P03-295-The study of suicidal behavior at patients with anhedonia in schizophrenia. *European Psychiatry*. 2011;26.
8. Gourzis P, Katrivanou A, . Symptomatology of the initial prodromal phase in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2002;28(3):415-29.
9. Levin E, Wilson W, Rose J, McEvoy J. Nicotine haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15(5):429-36.
10. Winklbaur B, Ebner N, Sachs G, Thau K, Fischer G. Substance abuse in patients with schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(1):37-43.
11. Dickey B, Azeni H, Weiss R, Sederer L, J MHPE. Schizophrenia, substance use disorders and medical co-morbidity. In: 2000;3(1):27-33. DOI: <https://doi.org/10.1002/psp.100>.
12. Kavanagh D, McGrath J, Saunders J, Dore G, Clark D. Substance misuse in patients with schizophrenia. *Drugs*. 2002;62(5):743-55.
13. Munetz M, Grande T, Chambers M. The incarceration of individuals with severe mental disorders. *Community Ment Health J*. 2001;37(4):361-72.
14. Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcome. *Schizophr Res*. 1999;35:93-100.
15. Regier D, Farmer M, Donald S, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study *JAMA*. 1990;264(19):2511-8.
16. Shaner A. , Khalsa ME. , Roberts L, et al Unrecognised cocaine use among schizophrenic patients *Am J Psychiatry*. 1993;150(5):758-62.

17. Ziedonis D, Kosten T, Glazer W, Frances R. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*. 1994;45(3):204-6.
18. Brady K, Sinha R. Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *Am J Psychiatry*. 2005;162(8):1483-93.
19. Chambers R, Krsytall J, Self D. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;50(2):71-83.
20. Linszen D, Dingemans P, Lenor M. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(4):273-9.
21. Rodrigo C, Rajapakse S, dian JPM. Cannabis and Schizophrenia Spectrum Disorders: A Review of Clinical Studies. In: 2009;31(2):62-70. DOI;.
22. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 1987;2(8574):1483-5.
23. Arsenault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi AT. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. 2002;325(7374):1212-3.
24. Fergusson D, Norwood L, Ridder E. Test of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction*. 2005;100(3):354-66.
25. Arsenault L, Cannon M, Witton J, Murray R. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*. 2004;184:110-7.
26. D'Souza D, Perry E, MacDougall L, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(8):1558-72.
27. Morrison P, Zois D, McKeown T, et al. The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med*. 2009;39(10):1607-16.
28. Elsohly M, Slade D. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci*. 2005;78(5):539-48.
29. D'Souza D, Sewell R, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: Human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(7):413-31.
30. Leweke F, Giuffrida A, Wurster U, Emrich H, Piomell D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport*. 1999;10(8):1665-9.
31. Leweke F, Giuffrida A, Koethe D, Schreiber D, Nolden B, Kranaster L, et al. Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: Impact of cannabis use. *Schizophr Res*. 2007;94(1):29-36.
32. Henquet C, Di FM, Morrison P, Kuepper R, Murray R. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr Bull*. 2008;34(6):1111-21.
33. Compton M, Chien V, Bollini A. Associations between past alcohol, cannabis, and cocaine use and current schizotypy among first-degree relatives of patients with schizophrenia and non-psychiatric controls. *Psychiatr Q*. 2009;80(3):143-54.
34. Grech A, Takei N, Murray R. Comparison of cannabis use in psychotic patients and controls in London and Malta. *Schizophr Res*. 1998;29.
35. McCreadie R. Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia: Case control study. *Br J Psychiatry*. 2002;181:321-5.
36. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*. 2005;330(7481).
37. Schiffman J, Nakamura B, Earleywine M, LaBrie J. Symptoms of schizotypy precede cannabis use. *Psychiatry Res*. 2005;134(1):37-42.
38. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia, a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 1987;2(8574):1483-6.
39. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: Historical cohort study. *BMJ*. 2002;325(7374).
40. Corcoran C, Kimhy D, Stanford A, Khan S, Walsh J, Thompson J, et al. Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2008;106(2):286-93.

41. Os J, Krabbendam L, Myin-Germeys I, Delespaul P. The schizophrenia envirome. *Curr Opin Psychiatry*. 2005;18(2):141-5.
42. Arendt M, Mortensen P, Rosenberg R, Pedersen C, Waltoft B. Familial predisposition for psychiatric disorder: Comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(11):1269-74.
43. Veling W, Mackenbach J, van OJ, Hoek H. Cannabis use and genetic predisposition for schizophrenia: A case-control study. *Psychol Med*. 2008;38(9):1251-6.
44. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen H, et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*. 2005;330(7481).
45. Compton M, Furman A, Kaslow N. Preliminary evidence of an association between childhood abuse and cannabis dependence among African American first-episode schizophrenia-spectrum disorder patients. *Drug Alcohol Depend*. 2004;76(3):311-6.
46. Compton W, Cottler L, Ben AA, Phelps D, Spitznagel E, Horton J. Substance dependence and other psychiatric disorders among drug dependent subjects: Race and gender correlates. *Am J Addict*. 2000;9(2):113-25.
47. Dubertret C, Bidard I, Ades J, Gorwood P. Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction. *Schizophr Res*. 2006;86(1):284-90.
48. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray R. Causal association between cannabis and psychosis: Examination of the evidence. *Br J Psychiatry*. 2004;184:110-7.
49. Bošnjak D, Kekin I, Hew J, Kuzman M, Cochrane D of SR. Early interventions for prodromal stage of psychosis. In: 2016;6:1. DOI;
50. Schmidt S, Schultze-Lutter F, Schimmelmann B, et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur psychiatry*. 2015;30(3):405-16.
51. Cornblatt B, Lencz T, Smith C, et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome, results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(4):546-57.
52. Fusar-Poli P, Valmaggia L, McGuire P. Can antidepressants prevent psychosis. *Lancet*. 2007;370(9601):1746-8.
53. Berger EG, Wood JS, Ross M, et al. Neuroprotective effects of low-dose lithium in individuals at ultra-high risk for psychosis, a longitudinal MRI/MRS study. *Curr Pharm Des*. 2012;18(4):570-5.
54. Addington J, Penn D, Woods S, Addington D, Perkins D. Social functioning in individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Res*. 2008;99(1):119-24.
55. Woods S, Walsh B, Hawkins K, et al. Glycine treatment of the risk syndrome for psychosis: report of two pilot studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(8):931-40.
56. Kantrowitz J, Woods S, Petkova E, et al. D-serine for the treatment of negative symptoms in individuals at clinical high risk of schizophrenia: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomised parallel group mechanistic proof-of-concept trial. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(5):403-12.
57. Jauhar S, McKenna P, Radua J, Fung E, Salvador R, Laws K. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry*. 2014;204(1):20-9.
58. Ruggeri M, Bonetto C, Lasalvia A, et al. Feasibility and effectiveness of a multi-element psychosocial intervention for first-episode psychosis: results from the cluster-randomized controlled GET UP PIANO trial in a catchment area of 10 million inhabitants. *Schizophr bull*. 2015;41(5):1192-203.
59. Norman R, Lecomte T, Addington D, Anderson E. Canadian treatment guidelines on psychosocial treatment of schizophrenia in adults. *Can J Psychiatry*. 2017;62(9):617-23.
60. Howes O, Montgomery A, Asselin M, Murray R, Grasby P, McGuire P. Molecular imaging studies of the striatal dopaminergic system in psychosis and predictions for the prodromal phase of psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007;51:s13-8.