

Всемирная Психиатрия

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕМИРНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (ВПА)

Том 17, Номер 2



Июнь 2018

ОТ РЕДАКТОРА

Почему клиническая польза диагностических категорий в психиатрии существенно ограничена и как использовать новые подходы для их дополнения
Mario Maj

121

СПЕЦИАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Методика выборки переживаний в исследованиях психического здоровья: новые идеи и технические разработки
Inez Myin-Germeys, Zuzana Kasanova, Thomas Vaessen et al.

123

Выходя за пределы концепции «группы риска по психическому здоровью»: переход к трансдиагностической психиатрии
Patrick D. McGorry, Jessica A. Hartmann, Rachael Spooner, Barnaby Nelson

133

ПЕРСПЕКТИВЫ

Надежность и воспроизводимость психопатологических сетей
Denny Borsboom, Donald J. Robinaugh, The Psychosystems Group et al.

143

Ускоренное биологическое старение при тяжелых психических расстройствах
Owen M. Wolkowitz

144

Эвтаназия в психиатрии
Paul S. Appelbaum

145

Появление эмпирической литературы по психопатологии и терроризму
Emily Corner, Paul Gill

147

ФОРУМ – КАКОВО СООТНОШЕНИЕ РИСКА И ПОЛЬЗЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ?

Какovo соотношение риска и пользы длительной терапии антипсихотическими препаратами у пациентов с шизофренией?
Christoph U. Correll, Jose M. Rubio, John M. Kane

149

Комментарии

Увеличение объема знаний и ожиданий от приема антипсихотиков требует более избирательного подхода к их использованию в профилактических целях
Robin M. Murray, Marta Di Forti

161

Долгосрочное лечение антипсихотиками: больше пользы или вреда через 20 лет приема?
Martin Harrow, Thomas H. Jobe

162

Влияние антипсихотиков на течение шизофрении: клинические и нейробиологические перспективы
Jeffrey A. Lieberman

163

«Мне нужно будет принимать эти лекарства всю оставшуюся жизнь?»
Stephen R. Marder, Michael F. Zito

165

Существует ли убедительное доказательство необходимости изменения рекомендаций для долгосрочного лечения шизофрении?
Stefan Leucht

166

Поддерживающее лечение антипсихотиками при шизофрении и важность предотвращения рецидива
Robin Emsley

168

Долгосрочное лечение шизофрении антипсихотиками: извечный спор
W. Wolfgang Fleischhacker

169

Препараты-антипсихотики: проблемы и перспективы
Oliver H. Howes, Stephen J. Kaar

170

Малоиспользуемые возможности оптимизации длительного лечения шизофрении
Matti Isohanni, Jouko Miettunen, Erika Jääskeläinen et al.

172

ОТЧЕТ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ

Экспериментальное полевое исследование надежности диагнозов МКБ-11 для наиболее обременяющих психических расстройств: результаты исследования на взрослых пациентах в условиях оказания помощи в области психического здоровья 13 стран
Geoffrey M. Reed, Pratap Sharan, Tahilia J. Rebello et al.

174

Применяют ли специалисты в области психического здоровья диагностические классификации так, как мы предполагали? Всемирный опрос
Michael B. First, Tahilia J. Rebello, Jared W. Keeley et al.

186

Недостаточность доказательств относительно предпочтения специфичных профилактических методик при психозах: сетевой метаанализ
Cathy Davies, Andrea Cipriani, John P.A. Ioannidis et al.

194

Психические расстройства у семилетних детей с высоким семейным риском развития психозов шизофренического спектра или биполярного расстройства – «Датское исследование высокого риска и устойчивости у 7-летних», популяционное когортное исследование
Ditte Ellersgaard, Kerstin Jessica Plessen, Jens Richardt Jepsen et al.

206

ВЗГЛЯД ИЗНУТРИ

Понятие «Я» и шизофрения: текущее состояние вопроса и последствия для диагностики
Josef Parnas, Maja Zandersen

216

Парадокс ангедонии при расстройствах шизофренического спектра
Gregory P. Strauss, Alex S. Cohen

217

Служба взаимопомощи в области охраны психического здоровья на 2018 год: младенчество или юность?
Marianne Farkas, Wilma Boevink

219

Патологическое накопительство (хординг) наконец стало самостоятельным расстройством, но впереди еще много трудностей
David Mataix-Cols

220

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

222

НОВОСТИ ВПА

232

Всемирная психиатрическая ассоциация (ВПА)

ВПА является ассоциацией национальных психиатрических обществ, цель которой – повышение уровня знаний и навыков, необходимых для работы в области психического здоровья и лечения психически больных людей. В состав ВПА в настоящее время входит 135 обществ из 117 стран, более 200 000 психиатров.

Каждые три года ВПА организует Всемирный психиатрический конгресс. Кроме того, организуются международные и региональные конгрессы и встречи, тематические конференции. ВПА состоит из 66 научных секций, целью которых является распространение информации и развитие сотрудничества в специальных областях психиатрии. Было подготовлено несколько обучающих программ и выпущены серии книг. ВПА разработала этические руководства для психиатрической практики, включая Мадридскую декларацию (1996).

Более подробную информацию о ВПА можно найти на веб-сайте www.wpanet.org.

Исполнительный комитет ВПА

Президент: Н. Herrman (Австралия)

Избранный президент: А. Javed (Великобритания/Пакистан)

Генеральный секретарь: R.A. Kallivayalil (Индия)

Секретарь по финансам: А. Soghoian (Армения)

Секретарь по организации собраний: М. Takeda (Япония)

Секретарь по образованию: R. Ng (Гонконг–Китай)

Секретарь по публикациям: М. Botbol (Франция)

Секретарь по работе с секциями: T.G. Schulze (Германия)

Секретариат ВПА

Geneva University Psychiatric Hospital, 2 Chemin du Petit Bel-Air, 1225 Chêne-Bourg, Geneva, Switzerland (Швейцария).

Тел.: +41223055737; факс: +41223055735;

Эл. почта: wpasecretariat@wpanet.org

World Psychiatry

World Psychiatry – официальный журнал Всемирной психиатрической ассоциации (ВПА). В год выходит три выпуска этого журнала, он бесплатно высылается психиатрам, имена и адреса которых предоставляются национальными организациями и секциями ВПА.

Для публикации в журнале следует присылать отчеты об исследованиях, данные которых ранее не были опубликованы. Статьи должны содержать четыре части: вступление, методы, результаты, обсуждение. Список литературы нумеруется по мере цитирования и приводится в конце статьи в следующем виде.

1. Bathe KJ, Wilson EL. Solution methods for eigenvalue problems in structural mechanics. *Int J Num Math Engng* 1973;6:213-26.
2. McRae TW. The impact of computers on accounting. London: Wiley, 1964.
3. Fraeijls de Veubeke B. Displacement and equilibrium models in the finite element method. In: Zienkiewicz OC, Hollister GS (eds). *Stress analysis*. London: Wiley, 1965:145-97.

Все публикации должны направляться в офис редактора.

Редактор – М. Мај (Италия).

Редакционная коллегия – Н. Herrman (Австралия), А. Javed (Великобритания/Пакистан), R.A. Kallivayalil (Индия), А. Soghoian (Армения), М. Takeda (Япония), R. Ng (Гонконг–Китай), М. Botbol (Франция), T.G. Schulze (Германия).

Консультативный комитет – H.S. Akiskal (США), R.D. Alarcón (США), D. Bhugra (Великобритания), J.A. Costa e Silva (Бразилия), J. Cox (Великобритания), M. Jorge (Бразилия), H. Katschnig (Австрия), F. Lieh-Mak (Гонконг–Китай), F. Lolas (Чили), J.E. Mezzich (США), D. Moussaoui (Марокко), P. Munk-Jorgensen (Дания), F. Njenga (Кения), А. Okasha (Египет), J. Parnas (Дания), V. Patel (Индия), P. Ruiz (США), N. Sartorius (Швейцария), А. Tasman (США), S. Tuano (Израиль), J. Zohar (Израиль).

Офис редактора – Department of Psychiatry, University of Naples SUN, Largo Madonna delle Grazie, 80138 Naples, Italy (Италия). Тел.: +390815666502; Факс: +390815666523; Эл. почта: majmario@tin.it

Главный редактор русской версии – профессор П.В. Морозов (Москва)

Перевод на русский язык выполнен при участии Совета молодых ученых Российского общества психиатров (председатель – к.м.н. И.А. Федотов (Рязань))

World Psychiatry индексируется в PubMed, Current Contents/Clinical Medicine, Current Contents/Social and Behavioral Sciences, Science Citation Index и EMBASE.

Предыдущие номера World Psychiatry можно бесплатно загрузить через PubMed system (<http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=297&action=archive>).

Почему клиническая польза диагностических категорий в психиатрии существенно ограничена и как использовать новые подходы для их дополнения

Становится все более очевидным, что полезность диагностических категорий в психиатрии преувеличена. Первоначальный смысл этих категорий был связан с подбором конкретного лечения и, в перспективе, определением этиологии и/или патогенеза – точно так же, как и в других областях медицины. С недавних пор их стали связывать с прагматическими потребностями в определении плана ведения пациента и прогноза результатов (два главных элемента «клинической полезности»)¹. Исходная идея в том, что мы имеем дело с «паттернами» опыта, о котором сообщает пациент (на медицинском жаргоне – симптомы), и наблюдаемым поведением (на медицинском жаргоне – признаки), по которым можно сделать вывод о дальнейшем течении болезни и лечении, хотя мы и не утверждаем, что все эти паттерны относятся к «природным явлениям» (т. е. обособленным объектам, граница между которыми обозначена в природе)². Фактически было провозглашено, что главной целью DSM-5 и Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) является улучшение клинической полезности психиатрических диагнозов³.

Даже такое, довольно скромное, значение диагностических категорий, к сожалению, оказалось переоцененным. Речь не о том, что используемые диагнозы не важны при выборе лечения и прогнозировании результатов, а о том, что их значение не столь велико, как изначально предполагалось и до сих пор предполагается в большинстве рекомендаций по лечению. Четкое отображение положения вещей можно найти в проведенном First и соавт.⁴ и опубликованном в этом номере журнала опросе, в котором многие специалисты, использующие МКБ-10 или какую-нибудь версию DSM, дали очень низкую оценку этих диагностических систем как средств для «выбора лечения» и «определения прогноза», но в то же время признали их полезность с точки зрения административных потребностей, коммуникации с другими специалистами и обучения ординаторов и студентов. В самом деле, и выводы исследований, и клинический опыт говорят нам, что пациенты с одним и тем же психиатрическим диагнозом часто по-разному отвечают на терапию, а пациенты с разными психиатрическими диагнозами могут дать похожий ответ на лечение (не говоря о большой вариативности результатов лечения у людей с одним и тем же диагнозом).

В данный момент разрабатываются альтернативные подходы к МКБ и DSM. Как правило, при этом исходят из того, что а) психопатологию можно более эффективно описать с помощью понятия дименсии, или б) главными факторами при создании психиатрической классификации должны быть нейробиологические основы психопатологии. Эти альтернативные подходы реализуются на уровне всей области психопатологии (в таких проектах, как Иерархическая таксономия психопатологии – HiTOP⁵ и Исследовательские критерии доменов – RDoC⁶) и на уровне отдельных психопатологий (в таких моделях, как «спектр трансдиагностического психоза»⁷ и «градиент развития нервной системы»⁸).

Чтобы стать в будущем практической альтернативой диагнозам МКБ и DSM, этим подходам нужно: а) быть при-

менимыми в обычной клинической практике (в разных клинических условиях, в руках профессионалов разных категорий) и б) быть более полезными, чем существующие диагностические методики, т. е. быть более эффективным инструментом для выбора лечения и предсказания прогноза. В настоящее время доказательств этого *нет*.

Но являются ли эти подходы настоящей «альтернативой» системам МКБ и DSM, как это обычно предполагается? Думаю, необходимо пояснить, что «диагноз» в психиатрии (т. е. использование в отношении конкретного случая категории или «типа» из используемой классификации) является (или должен быть) лишь ступенью в процессе, который ведет к определению плана лечения и составлению прогноза. Другой ступенью служит (или должно служить) дальнейшее описание характеристик конкретного случая с учетом дополнительных параметров. Для выбора лечения и предсказания результата вторая ступень не менее важна, чем «диагноз». Поскольку подавляющее большинство ныне используемых диагностических категорий едва ли представляют «натуральные классы сущностей» (небольшое число категорий, подходящих под это определение, разнообразно с этиопатогенетической точки зрения), информация, которую дает «диагноз» (т. е. «тип», к которому можно причислить пациента), сама по себе недостаточна для терапевтических и прогностических целей. В связи с этим возникает необходимость в более подробном описании характеристик конкретного случая, а также в изучении того, что говорит «шаблон», который мы применили в данном случае, в отношении предрасположенности и защитных факторов.

Фактически на сегодняшний день первая ступень (диагноз) получает много внимания, в результате чего на свет появилось уже несколько поколений руководств для врачей, в то время как вторая ступень (дальнейшее описание характеристик конкретного случая) в основном игнорируется, из-за чего возникает вариативность клинической практики, не менее значительная и не менее вредоносная, чем та, что описывалась в отношении первой ступени в 70-х годах прошлого века. Возникновению этой ситуации способствовал акцент, который в большинстве исследований и практически во всех клинических рекомендациях делается на диагностических категориях, а также на фармакологическом лечении, для которого легко сформулировать упрощенную и стереотипную связь между «диагнозом» и «лечением».

Конечно, кто-то скажет, что упомянутые выше «альтернативные» подходы вряд ли заменят ныне существующие диагностические практики (т. е. займут их место на первой ступени вышеописанного процесса), зато они смогут значительно улучшить вторую ступень (подробное описание характеристик конкретного случая), дополняя, таким образом, существующие диагнозы.

Что же в действительности является или должно быть главным элементом этой второй ступени? В число таких элементов входит описание характеристик конкретного случая в соответствии с подходящими психопатологическими дименсиями и текущей стадией развития диагности-

рованного расстройства (см. McGorry и соавт.⁹ в этом номере журнала); менее обобщенная и в большей степени основанная на доказательствах, чем МКБ и DSM, оценка серьезности клинической картины; изучение факторов, предшествовавших болезни, таких как семейная история психических болезней, другие факторы, связанные с родителями пациента, перинатальные факторы, особенности условий, в которых прошло детство пациента, психомоторное развитие, преморбидная социальная адаптация, предшествовавший опыт психопатологии и, вероятно, в будущем полигенные оценки риска; оценка сопутствующих факторов, таких как особенности личности, когнитивное функционирование, социальное функционирование (включая эмоциональную устойчивость и копинг-стратегии), мягкие неврологические признаки, злоупотребление психоактивными веществами, воздействие окружающей среды и, вероятно, в будущем биологические маркеры. Принимая во внимание последние названные элементы, можно сказать, что врачам нужны руководства, которые вообще нельзя составить или же нельзя составить в удовлетворительном виде на основе современных диагностических систем (из-за чего лечебная практика, направляемая только ярлыком диагноза, становится свехупрощенной и стереотипной).

В моем видении подходы, которые сейчас рассматриваются как альтернативы МКБ и DSM, не станут основой для новой классификации психопатологий, но элементы этих подходов будут использоваться для описания характеристик конкретных случаев, что не менее важно, чем использование диагностического обозначения при выборе лечения и определении прогноза.

Идея в том, что мы действительно нуждаемся в существующих диагностических категориях (которые, разумеется, могут быть улучшены, но без которых мы потерялись бы в *бескрайнем океане* параметров или же остались бы с искусственными формулировками, не только противоречивыми и не укорененными в клинической традиции, но и менее эффективными), но эти категории по сути своей недостаточны для достижения целей «клинической полезности», провозглашенных в DSM-5 и МКБ-11, из-за того

что постановка диагноза – всего лишь одна ступень в процессе подбора оптимального плана лечения (в особенности если под ним понимается не просто выбор лекарства) и определения прогноза (в особенности если имеются в виду не только клинические параметры, но и социальное функционирование вместе с личным восстановлением).

Нам следует заняться созданием и валидацией – вдобавок к структурированным опросникам, используемым для постановки диагноза, – инструментов для описания характеристик конкретного случая с акцентом на психопатологических измерениях, надежной оценке серьезности клинической картины и изучении ряда предшествующих и сопутствующих болезни факторов. Нам следует включить в эту работу – сейчас и в будущем – элементы тех подходов, которые в данный момент предлагаются как альтернативы МКБ и DSM. В этом предприятии необходимо задействовать всю сферу психиатрии, в которой должен быть объявлен мораторий на пораженчество и местечковые конфликты.

Mario Maj

Department of Psychiatry, University of Campania “L. Vanvitelli”,
Naples, Italy

Перевод: Филиппов Д.С. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Чумаков Е.М. (Санкт-Петербург)

(World Psychiatry 2018;17(2):121-122)

Библиография

1. Jablensky A. World Psychiatry 2016;15:26-31.
2. Maj M. World Psychiatry 2016;15:1-2.
3. Reed GM. Prof Psychol Res Pr 2010;41:457-63.
4. First MB, Rebellato TJ, Keeley JW. World Psychiatry 2018;17:187-95.
5. Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. World Psychiatry 2018;17:24-5.
6. Cuthbert BN. World Psychiatry 2014;8:28-35.
7. van Os J, Reininghaus U. World Psychiatry 2016;15:118-24.
8. Owen MJ, O'Donovan MC. World Psychiatry 2017;16:227-35.
9. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R et al. World Psychiatry 2018;17:133-42.

DOI:10.1002/wps.20512

Методика выборки переживаний в исследованиях психического здоровья: новые идеи и технические разработки

Inez Myin-Germeys¹, Zuzana Kasanova¹, Thomas Vaessen¹, Hugo Vachon¹, Olivia Kirtley¹, Wolfgang Viechtbauer^{1,2}, Ulrich Reininghaus^{2,3}

¹Center for Contextual Psychiatry, Department of Neurosciences, KU Leuven, Leuven, Belgium; ²School for Mental Health & Neuroscience, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands; ³Centre for Epidemiology and Public Health, Health Service and Population Research Department, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK

Перевод: Шишорин Родион (Москва)

Редактура: к.м.н. Северова Е.А. (Смоленск)

В области психического здоровья растет осознание того, что исследование психических симптомов в контексте повседневной жизни, с использованием методики выборки переживаний (experience sampling methodology – ESM), может дать мощное и необходимое дополнение к более традиционным исследовательским подходам. ESM – это структурированная методика дневниковых самонаблюдений, позволяющая изучать переживания и опыт пациента в реальном контексте и во взаимодействии с ним. В статье показано, как детализация переживаний и поведения на микроуровне, с использованием ESM, предоставляет новые данные и открывает дополнительные перспективы для стандартных подходов. Точнее говоря, в ней рассмотрено, как ESM: а) способствует более глубокому пониманию психопатологических явлений; б) позволяет фиксировать изменчивость симптомов во времени; в) позволяет определить внутренние и ситуативные детерминанты изменчивости симптомов; г) позволяет провести тщательное исследование взаимодействий между личностью и ее средой и реальными социальными взаимодействиями. Вместе с улучшением оценки психопатологических явлений и лежащих в их основе механизмов ESM способствует улучшению и изменению клинической практики, позволяя оценить эффекты лечения более точно, а также давая возможность распространить лечение за пределы лечебных учреждений с разработкой приложений для экологических ситуативных вмешательств (ecological momentary interventions – EMIs). Более того, в данной статье приведен обзор технических моментов организации исследования ESM с точки зрения дизайна, составления опросника и статистических подходов. В целом, хотя число вопросов и трудностей не уменьшается, ESM предоставляет одну из лучших возможностей для персонализированной медицины в психиатрии, как с точки зрения клинических исследований, так и в отношении клинической практики.

Ключевые слова: методология сбора переживаний, экологическое ситуативное вмешательство, психиатрия, контекст, психопатология, взаимодействие личности и среды, изменчивость, оценка лечения, модель со смешанными эффектами.

(World Psychiatry 2018;17(2):123-132)

Суть психиатрических симптомов состоит в том, что они являются естественными переживаниями, которые возникают и развиваются в рамках повседневной жизни, часто во взаимодействии с контекстуальными факторами среды.

В области психического здоровья растет осознание того, что исследование психических симптомов в контексте повседневной жизни может дать мощное и необходимое дополнение к более традиционным подходам¹. Все чаще в исследованиях используются такие техники, как методики сбора переживаний (ESM)^{2,3}, экологическое ситуативное вмешательство (EMi)^{4,5} для исследования психопатологии в повседневной жизни.

В данной статье приводится всесторонний обзор принципов и областей применения ESM, а также рассматриваются обновления в ее дизайне и методиках, относящихся к области охраны психического здоровья.

ПРИНЦИПЫ ESM

ESM – это структурированная методика дневниковых самонаблюдений, позволяющая зафиксировать настроение, симптомы, контекст и оценить все вышеперечисленное в тот момент, когда они возникают в повседневной жизни^{1,3}. От участников обычно требуется заполнять небольшой опросник несколько раз в день в течение некоторого времени.

ESM берет свое начало из экологической психологии, которая утверждает, что поведение полностью зависит от обстоятельств, т. е. оно может быть понято лишь в связи с

контекстом, в котором происходит⁶. Для того чтобы лучше понять переживания и поведение, необходимо исследовать их в контексте реального мира, вне лаборатории.

Использование ESM с целью изучения переживаний в контексте реальной жизни и во взаимодействии с ней также согласуется с более ранним акцентом в когнитивных науках на материализацию и погруженность сознания⁷. Данный подход утверждает, что «метод восприятия, мышления и реагирования человека (или другого живого существа) определен типом строения тела и типом действий, которые они совершают или на которые способны»⁸. Следовательно, для понимания и объяснения переживаний нужно изучить их во взаимосвязи с контекстом. ESM решает этот вопрос напрямую, поскольку позволяет изучить фактические переживания, как только они происходят в повседневном окружении индивида, а не оценивать ретроспективно ауторефлексию человека о том, кто он и как он обычно себя ведет.

Поскольку переживания и поведение являются ядром психопатологии, ESM была быстро адаптирована для исследователей в области психического здоровья. В дополнение к ее достоинствам в области оценки чувственных переживаний и поведения в связи с контекстом реальной жизни, ESM также позволяет нам изучить эти феномены в конкретный момент, избегая проблемы ретроспективной ошибки памяти и, в дальнейшем, дает нам возможность изучить изменчивость переживаний и ассоциативные связи. ESM может, таким образом, существенно укрепить

поведенческие исследования психических проблем и влиять на развитие контекстуального подхода, отвечающего принципам персонализированной медицины, в психиатрии.

ПРИМЕНЕНИЕ ESM В ИССЛЕДОВАНИЯХ В ОБЛАСТИ ОХРАНЫ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

В этом разделе мы проанализируем, как детализация переживаний и поведения на микроуровне, при использовании ESM, может помочь улучшить наше понимание феноменологии и этиологии психопатологических симптомов, а также улучшить и изменить клиническую практику.

Улучшение понимания симптомов

Несмотря на то что в психиатрии и выработана общепринятая терминология для описания различных аспектов психопатологии (например, как это отражено в диагностических критериях, описанных в МКБ и DSM), наше понимание природы этих феноменов все же достаточно ограничено, отчасти из-за ошибок, возникающих при ретроспективном «вспоминании» симптомов. ESM решает этот вопрос, позволяя фиксировать симптомы сразу же при их появлении. Действительно, исследования, в которых сравниваются ретроспективная оценка и ESM, показали, что первый способ чаще недо- или переоценивает депрессивные симптомы у пациентов с депрессией⁹. Более того, лишь корреляции средней силы были обнаружены между ретроспективной и текущей оценкой феноменов у пациентов с психозом^{10,11}.

Кроме проведения более точной оценки, ESM может быть важна для достижения более глубокого понимания того, каким образом симптомы разворачиваются в повседневной жизни во времени. Хорошими примерами могут быть ангедония и абулия, которые уже давно стали частью феноменологии психотических расстройств, депрессии и биполярного расстройства¹².

Ангедонию описывают как уменьшение способности испытывать удовольствие. Но что это определение может значить для наших повседневных переживаний и поведения? Сниженный уровень положительного воздействия в повседневной жизни, который наблюдается в некоторых исследованиях у пациентов с психозом^{13,14}, может отражать сниженную способность испытывать удовольствие. В то же время уровень положительного аффекта может быть сниженным по причине того, что жизнь пациента не приносит ему удовольствия. В действительности пациенты с психозом сообщают, в среднем, о меньшем количестве приятных событий в их жизни, чем здоровые люди из контрольной группы¹³. С целью разделить эти варианты способности к положительному аффекту оценивалась в моменты, когда люди на самом деле сообщали о приятном событии. Исследование ESM у лиц с психозом показало незатронутую способность давать положительный аффект в ответ на приятные события в жизни¹⁵⁻¹⁷, и это не согласуется с общепринятым мнением о том, что ангедония отражает общую неспособность испытывать удовольствие.

Тогда что же все-таки относится к ангедонии? Gard и соавт.¹⁸ разделили переживание положительных эмоций в определенный момент (завершенное удовольствие) и удовольствие, связанное с будущими действиями (ожидаемое удовольствие), и обнаружили, что последнее в особенности снижено у пациентов с психозом. Такое разграничение может отчасти объяснить, почему пациенты с психозом и студенты с социальной ангедонией (измеренной экспертной оценкой) сообщали о более высоком уровне положительного эмоционального воздействия при нахождении в компании по сравнению с тем, когда они одни. Это явление говорит о более высоком завершённом удовольствии в социаль-

ной обстановке, но все же эти категории людей проводят больше времени в уединении^{13,19}.

Данное наблюдение приводит нас к абулии, обычно описываемой как недостаток мотивации или, иными словами, неспособность перевести положительный эмоциональный опыт в продуктивное целенаправленное поведение. Лонгитудный дизайн методики, а также измерение как настроения, так и активности в ESM позволяют нам напрямую соотносить эмоциональный опыт с последующей активностью и поведением. Например, было показано, что положительные эмоции, полученные в социальной ситуации или во время физической активности, повышают шансы вовлеченности в эти занятия в последующий момент измерений у здоровых женщин²⁰. Любопытно, что такое поведение, ориентированное на поощрение положительными эмоциями и, одновременно, направляющее будущее поведение, отсутствовало в повседневной жизни у лиц с ангедонией¹⁶; это поддерживает идею о том, что недостаток ожидаемого удовольствия (т. е. ангедония) может привести к снижению стремлению поиска таких активностей (т. е. абулии).

Наметившиеся тенденции в аффективной нейробиологии предполагают повышение функциональной применимости экспериментальных методик при исследовании гедонистического и целенаправленного поведения с использованием лабораторных принципов вместе с ESM. Moran и соавт.²¹ связали повседневное «уплощение» эмоциональных проявлений и мотивацию, ухудшающие эффективность усилий при выполнении заданий, и усердие при обучении вознаграждением у лиц с шизофренией. Наша группа объединила ESM с нейромолекулярной визуализацией у здоровых лиц с повышенным семейным риском психоза. Мы обнаружили, что сохраняющая стриарная дофаминергическая модуляция при обучении вознаграждением была предиктором исправного повседневного поощрительного поведения в обеих группах, что может указать на нейрохимические и поведенческие механизмы психологической устойчивости у лиц, предрасположенных к психозу^{22,23}.

В итоге, накопление данных ESM о гедонистической и волевой функции в клинических выборках способствовало более точному пониманию аффективных и поведенческих изменений, нарушающих продуктивное целенаправленное поведение, при этом открывая новые многообещающие направления для узконаправленных стратегий профилактики и лечения этих состояний.

Фиксация эмоциональной вариабельности

Многие психические расстройства характеризуются динамической изменчивостью эмоционального фона. Разрешающая способность традиционных измерений-самоотчетов для фиксирования этих изменений ограничена. Множественные измерения у одного лица посредством ESM могут помочь измерить аффективную вариабельность более детально, а также определить контекст, в котором использовались (де)адаптивные стратегии регуляции эмоций^{24,25}.

Метаанализ, в котором изучалась динамика эмоций, показал, что сниженный уровень психологического благополучия был связан с большей интенсивностью эмоций, большим количеством изменений настроения от момента к моменту и более медленным восстановлением до нормального состояния (т. е. инерцией), и это особенно верно в отношении отрицательных эмоций²⁶. Действительно, в исследованиях на большой выборке пациентов обнаружены интенсивные и вариабельные негативные и положительные эмоции у лиц с психотическими расстройствами^{13,14}. Более медленное восстановление до нормального состояния, возможно, отражает неадекватные стратегии регуляции эмоций.

Последнее исследование ESM показало, что пациенты с шизофренией демонстрировали адекватные усилия для

контроля своих эмоций в повседневной жизни, но эти усилия не имели успеха²⁷. Другое исследование у пациентов с биполярным расстройством оценивало механизмы совладания или стиль реагирования на положительное и отрицательное настроение. Сниженное настроение было предиктором увеличения количества размышлений, что в свою очередь еще больше снижало настроение. С другой стороны, сильно повышенный аффект являлся фактором, позволяющим прогнозировать рискованное поведение, которое приводило к еще большему повышению аффекта, что иллюстрирует порочный цикл повышения уровня настроения²⁸.

Фиксация изменчивости поведения может быть полезной не только для определения ухудшения психологического состояния, но и для диагностики неадекватной стратегии регуляции эмоций. Методика также дает возможность прогнозировать дальнейшее течение симптомов заболевания. Аффективная лабильность на исходном уровне заболевания является предиктором рецидива депрессивных симптомов в течение трехлетнего периода у пациентов с депрессией, находящихся в ремиссии²⁹. Подобно этому, повышенная временная автокорреляция и дисперсия, так же как и повышенная корреляция между эмоциями, повышала вероятность сдвига нормального состояния в сторону депрессии³⁰.

Идентификация внутренних и ситуационных детерминант психопатологических симптомов

Не только аффекту свойственна вариабельность. Большинство симптомов, обнаруживаемых у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами, демонстрируют значительную и широкую изменчивость во времени. Например, интенсивность зрительных и слуховых галлюцинаций или бреда очень изменчива во времени^{31,32}. Определение того, что запускает эти изменения, внутренние и/или контекстуальные причины, может быть очень полезным для обнаружения возможных целей лечения. В то же время это может помочь пациентам осознать суть их собственных моделей поведения.

Лонгитудный характер данных ESM делает их прекрасно подходящими для оценки временных связей между контекстом, чувственными переживаниями и поведением. Было показано, например, что росту паранойи предшествовали рост тревоги, снижение самооценки и заинтересованности в избегании чувственных переживаний³³⁻³⁵. Точно так же в исследовании ESM, посвященном членовредительству без суицидальных намерений (умышленное повреждение собственного тела без суицидальных намерений)³⁶, обнаружено повышение феноменов бесчувственности и отверженности как прогностических факторов такого поведения. Эти исследования, таким образом, обнаружили потенциальные мишени для лечения – повышение самооценки или уменьшение чувства отверженности. Работа с ними может помочь снизить уровень паранойи или поведения членовредительства без суицидальных намерений.

ESM не ограничивается изучением внутренних психических состояний в качестве возможных предикторов симптомов. Контекстуальные переменные могут учитываться в той же мере. Collip и соавт.³⁷ обнаружили, что параноидное мышление является контекст-зависимым у лиц с низким или средним уровнем симптомов паранойи. Параноидные мысли возникали в большей степени в ситуациях, когда пациент находился в обществе незнакомцев. В то же время для лиц с высоким уровнем паранойи ситуативная паранойя становилась автономной и не зависела от социального окружения. При изучении членовредительства без суицидальных намерений у подростков было обнаружено, что они чаще начинали думать о членовредительстве, когда оставались одни, и одиночество также было достоверным

предиктором совершения членовредительства³⁸. Понимание пациентами этих поведенческих паттернов может, опять же, быть очень полезным для лечения.

Оценка последовательности событий может также улучшить наше понимание повседневной динамики симптомов. В исследовании поведения членовредительства без суицидальных намерений было показано, что негативный аффект усиливается непосредственно перед эпизодом членовредительства, а затем равномерно снижается, что подчеркивает функцию регулирования поведения членовредительства настроением³⁹. Аналогично, в исследовании ESM, оценивающим связь между употреблением каннабиса и психозом, обнаружено значительное увеличение как положительного аффекта, так и психотических симптомов, следующих после употребления каннабиса, у пациентов в сравнении с контрольной группой; возможно, в этом суть порочного круга злоупотребления у данных пациентов⁴⁰.

Важно отметить, что образцы этих взаимосвязей могут значительно различаться у разных лиц. Наша группа оценила личные данные 64 лиц с психотическими расстройствами и обнаружила отчетливые индивидуальные различия во временной последовательности связи настроения и паранойи. При этом данные для каждого случая отклоняются от общегрупповых⁴¹. ESM высоко чувствительна и адаптирована к личным моделям ассоциаций, что дает возможность разрабатывать индивидуальные планы для психообразования и определять личные цели и задачи лечения, таким образом, предоставляя возможности для персонализированной медицины.

Изучение чувствительности к стрессу через детализацию взаимодействий личности и окружающей среды

Важным гипотетическим психологическим механизмом для многих психических расстройств является чувствительность к незначительным стрессорам повседневной жизни. Большинство эпидемиологических исследований сфокусировались только на взаимосвязях между стрессовыми факторами и наличием психопатологии. ESM позволяет нам изучить, как личность реагирует на стрессовый фактор и как это ассоциировано с психопатологией.

Несколько исследований ESM показали измененную реактивность к повседневным стрессовым факторам у лиц с психопатологией. При большом депрессивном расстройстве пациенты показывали усиленную негативную аффективную реактивность к повседневным стрессовым факторам в сравнении с лицами без депрессии или в состоянии ремиссии⁴². О повышенной аффективной реактивности к стрессовым факторам также сообщалось в отношении расстройств психотического спектра⁴⁴⁻⁵⁰. Интересно, что наиболее резкое повышение чувствительности к стрессу было обнаружено у лиц с состоянием клинически высокого риска развития психоза^{48,49,51}, отчасти в связи с тем, что психотические симптомы могут особенно усиливать переживание стресса в этой группе⁵¹. Более того, стресс также связан с кратковременным усилением психотических переживаний как у пациентов, так и у членов их семей⁵².

Поскольку аффективные нарушения опосредуют эффекты повседневных забот на психотический опыт⁵³, была предложена модель аффективного патогенеза психоза⁵⁴. Наряду с этим исследования ESM показали, что воздействие неблагоприятной социальной обстановки, такой как детская травма^{50,55-59} и важные события в жизни^{60,61}, ассоциировано с повышенной реактивностью даже к минимальным стрессовым факторам в повседневной жизни и говорит о процессе поведенческой сенситивности⁶¹. Можно добавить, что подобный травматический опыт был также связан с более сильным психотическим ответом на ожидание угрозы в повседневной жизни у лиц на более тяжелом краю

спектра психотических расстройств⁵⁰. Интересно отметить, что анализ медиаций показал, что эффект повседневных стрессовых факторов опосредован не только аффективной реактивностью, но и чувством ожидания угрозы (антиципацией) у пациентов с первичным эпизодом психоза⁵³.

Повышенная реактивность на повседневные стрессовые факторы также имеет прогностическое значение, поскольку было обнаружено, что она прогнозирует персистенцию психотических симптомов⁶³ и старт депрессивного расстройства⁶⁴ у взрослых годом позже. В одном исследовании даже обнаружена повышенная вероятность сообщения об аффективном расстройстве через десять лет⁶⁵. Реактивность по отношению к незначительным событиям из повседневной жизни, как показано⁶⁶, является предиктором сохранения психопатологии у подростков и молодых людей.

Поскольку ESM позволяет провести множество измерений во времени у одного индивида, были адаптированы и более сложные техники анализа для изучения временной динамики стресса, аффекта и симптомов. Используя структурный анализ, Klippel и соавт.⁶⁷ показали, что риск психоза связан с изменением структуры контекста, в котором повседневный стрессовый фактор занимает центральное место и предшествует психотическим переживаниям, одновременно снижая физическую активность. При депрессии структурный анализ указал на важную роль переживания социального давления⁶⁸. Автоматически созданные персонализированные модели, которые требуют интенсивного отбора, показали различные изменения динамики аффекта, включая стрессовую реактивность, между лицами с субклинической депрессией – как с жалобами на ангедонию, так и без них⁶⁹.

Таким образом, развивающееся поле исследований стресса с помощью ESM включает в себя биологические показатели. Предыдущие исследования рассматривали взаимосвязи между такими показателями и повседневным стрессом. Например, структурные изменения в эпифизе и гиппокампе напрямую связаны с повышением реактивности к повседневному стрессу при психозе^{70,71}. Подобным образом, некоторые исследования были способны предсказать реактивность к повседневному стрессу, используя методы функциональной нейровизуализации⁷²⁻⁷⁴. Последние исследования внедрили физиологическое наблюдение в амбулаторные учреждения, измеряя частоту сердечных сокращений, артериальное давление, уровни кортизола и α -амилазы в реальной клинической практике. Предварительные результаты указывали на повышенную реактивность сердечно-сосудистой системы в ответ на стресс у лиц с посттравматическим стрессовым расстройством^{75,76}, ослабленную реактивность кортизола при депрессии⁷⁷ и психозе⁷⁸, а также повышенную реактивность кортизола у людей с семейным риском психоза⁴⁴. В этом развивающемся поле технологические разработки создают возможности для новых подходов к пассивному мониторингу за непрерывными физиологическими показателями, которые могут дать уникальные данные о роли стресса в этиологии психических расстройств.

Оценка социальных взаимодействий в реальной жизни

Методика ESM также дает возможность получить больше информации о занятиях и социальных взаимодействиях людей в повседневной жизни. Одно исследование обнаружило, что пациенты с психозом больше проводят времени одни и дома и чаще ничего не делают в сравнении со здоровыми лицами контрольной группы⁷⁹. Это верно и для пациентов, удовлетворяющих критериям становления ремиссии⁸⁰: несмотря на редукцию симптомов, они все еще в значительной степени изолированы и в меньшей степени заинтересованы в целенаправленной активности по сравне-

нию со здоровыми индивидами. Другое исследование показало, что лица с психозом ставят больше целей, направленных на достижение удовольствия, и меньше целей, связанных с приложением усилий, и, аналогично, в своей повседневной жизни больше заинтересованы в занятиях, приносящих удовольствие, чем в тех, которые требуют усилий¹⁸. В выборке женщин из общей популяции было обнаружено, что избегание социальных контактов после общественной оценки влияет на них отрицательно и повышает риск развития большого депрессивного расстройства в течение следующих 20 месяцев⁸¹.

При сравнении стандартного опросника социального функционирования (the Social Functioning Scale – SFS) с показателями, которые предоставляет ESM, SFS продемонстрировал определенную степень экологической валидности для оценки обширных сторон социального функционирования. Однако метод ESM предлагает более детальный и развернутый вариант⁷⁹. Методика может быть полезна для клинической практики, а также может способствовать развитию наших теоретических познаний. Было показано, например, что различные задачи на социальный интеллект, такие как распознавание эмоций или построение модели сознания другого, не связаны с детальными показателями взаимодействия в повседневной жизни^{82,83}. Аналогично субъективное качество жизни, измеренное в текущий момент, было закономерно связано с эмоциями, социальным взаимодействием и активностью по сравнению с качеством жизни, полученным с помощью ретроспективного опросника⁸⁴.

Экспертиза лечения

Поскольку ESM предоставляет более детализированную картину психического состояния и функционирования, она может быть более чувствительной для фиксации изменений и, следовательно, значительно улучшить экспертизу результатов в исследованиях, направленных на изучение терапевтических эффектов биологических, психологических и социальных методов лечения в психиатрии⁸⁵. Моогге и соавт.⁸⁶ в исследовании, оценивающем эффекты осознанности вмешательства у депрессивных пациентов, сообщили, что показатели ESM были более чувствительны к изменениям, особенно в том, что касается депрессивных симптомов и осознанности, при этом число больных, которых было необходимо лечить, было на 25–50% меньше, чем в случае использования традиционных опросников.

Кроме того, ESM увеличивает число конечных показателей и процессуальных измерений, недоступных для общепринятых методов оценки. В одном из исследований пациентов с большим депрессивным расстройством был обнаружен отчетливый дозозависимый эффект в виде возрастания положительного аффекта и усиления реактивности на приятные повседневные занятия после 18 недель лечения антидепрессантами⁸⁷. Подобные эффекты также наблюдались у пациентов, участвующих в когнитивной терапии, основанной на осознанности⁸⁸, и когнитивно-поведенческой терапии⁸⁹. Группа когнитивно-поведенческой терапии подтвердила повышенную психологическую устойчивость к стрессу в повседневной жизни. Другое исследование лиц с психозом обнаружило различные измерения бреда, изменяющиеся с разной скоростью во времени в ответ на терапию антипсихотиками⁹⁰.

Чувствительность ESM к изменениям может также способствовать более раннему обнаружению побочных эффектов. В исследовании, в котором изучалась связь между дозировкой антипсихотических препаратов и аффектом в повседневной жизни, обнаружено значительное уменьшение положительного аффекта при дозе препарата значительно ниже требуемой для возникновения экстрапирамидных нарушений⁹¹.

С помощью ESM может быть достигнута более детальная оценка исходного состояния, что позволит улучшить прогнозирование исходов лечения. Forbes и соавт.⁹² обнаружили, что исходно сниженный негативный аффект и более высокий положительный аффект могут прогнозировать лучший ответ на лечение у детей и подростков с аффективными проблемами. Имеются данные, что сниженная аффективная реактивность связана с меньшей вероятностью восстановления в течение 18 месяцев у взрослых, страдающих большим депрессивным расстройством⁹³.

В дополнение, можно определять ранние изменения некоторых процессов, которые могут прогнозировать конечные исходы психических расстройств. Ранние изменения в положительных, но не в негативных, эмоциях в течение первой недели лечения антидепрессантами предсказывают ответ на лечение к шестой неделе⁹⁴. Более того, ответ на лечение был ассоциирован с усилением чувства поощрения. Это говорит о том, что ответ на лечение при депрессии может быть обусловлен восстановлением способности получать удовольствие⁹⁵. В исследовании с еще более сложным анализом те же авторы обнаружили, что более сильное уменьшение негативного аффекта, следующее за пиком положительного аффекта в течение дня, связано с более благоприятным течением депрессии⁹⁶.

Возможности новых методов лечения

В последние годы ESM также использовалась для оказания помощи в реальной клинической практике. Приложение «Экологическое ситуативное вмешательство» (Ecological Momentary Interventions – EMIs) использует мобильные устройства для оказания помощи в повседневной жизни пациентам, тем самым расширяя доступ к терапии за пределами лечебных учреждений и в повседневной жизни⁹⁷.

Содержание данных способов лечения чрезвычайно вариативно. Некоторые из них разработаны для улучшения контактов «лицом к лицу» с помощью компонентов EMI. К другим относится ранее созданная на базе EMI *Терапия Принятия и Обязательств* в повседневной жизни, в которой за терапевтическими сеансами следуют трехдневные занятия в реальной жизни с использованием приложений EMI^{98,99}. Примером полностью автоматического EMI является FOCUS, который был специально разработан для предоставления автоматической поддержки лечения в режиме реального времени и реальной практики при психозе^{100,101}.

Некоторые EMI совмещают оценку симптомов, используя ESM, с оказанием помощи в реальной практике. PRISM (Personalized Real-time Intervention for Stabilizing Mood) представляет собой персонализированные меры стабилизации настроения в режиме реального времени. Такое приложение, например, дважды в день предлагает лицам с биполярным расстройством заполнить опросник для оценки текущей ситуации и настроения, а затем запускает предустановленные и персонализированные активные меры¹⁰². Другое исследование депрессии предоставляет персональную обратную связь, основанную на анализе объединенной информации от ESM для увеличения осведомленности и стимулирования изменения поведения^{103,104}, таким образом, со временем уменьшая депрессивные симптомы.

Хотя сфера EMIs и находится еще в ранней стадии развития, но последние систематические обзоры говорят о ее одобрении и применимости у лиц с тяжелыми психическими расстройствами^{97,105,106}. Говоря об эффективности, мы имеем в виду лишь ограниченное количество исследований, доступных на сегодняшний день. Все же ограниченные фактические доказательства подтверждают мнение об эффективности EMIs в психиатрии^{101,102,104,107-111}. Доказательства указывают на большую эффективность EMIs, когда оно совмещено с оценкой симптомов с использовани-

ем ESM. При этом предпочтительный метод воздействия приспособляется под специфические потребности личности, а также под те моменты, когда мероприятия наиболее необходимы^{97,112}. Доказательством для дальнейшего изучения эффективности и экономической целесообразности EMIs могут быть данные экспериментальных и полностью рандомизированных контролируемых исследований.

Заключение

Таким образом, ESM имеет множество достоинств. Она увеличивает возможности пациента, делая его «экспертом» в собственных переживаниях. Концентрация внимания на динамике симптомов на микроуровне¹¹³ улучшает понимание нами их природы, их изменчивости во времени и их структуру взаимосвязей на уровне как группы, так и каждого отдельного индивидуума. Более того, ESM может улучшить экспертизу результатов лечения благодаря его чувствительности к фиксации изменений и предоставить возможности для разработки новых способов лечения.

ДИЗАЙН, МЕТОДОЛОГИЯ И СТАТИСТИКА

В этом разделе мы приводим обновленную информацию о технических деталях подготовки исследования ESM.

Дизайн исследования

ESM обычно использует событие-зависимый, время-зависимый или гибридный дизайн.

В событие-зависимом дизайне единицей выборки являются заданные события, т. е. оценки ESM запускаются определенными событиями, такими как паническая атака, социальные взаимодействия или употребление каннабиса. Достоинство такого дизайнера – обширная выборка событий для исследования. Но недостатком является то, что порой сложно зарегистрировать дискретные события таким образом, чтобы они были легко определимы и восстановлены в памяти участником. Так же сложно установить приверженность испытуемого, т. е. были ли выполнены оценки всех заданных событий.

И в итоге, если обширная выборка происшедших событий была получена (в случае оптимальной приверженности), другие важные аспекты переживаний и поведения могут быть упущены. Поэтому в большей части исследований в качестве альтернативного подхода используют время-зависимый дизайн.

Во время-зависимом дизайне время используется в качестве единицы выборки, т. е. участников просят заполнять анкету в зависимости от времени, вне связи с событиями. График выбора времени при время-зависимом дизайне может быть фиксированным или случайным.

При фиксированном графике выборки от участников требуется заполнять анкету через равные промежутки времени (например, каждые два часа). Хотя фиксированный график выборки гарантирует, что целевые конструкты будут оценены в полном объеме и доступны для продольного статистического анализа, имеются два основных ограничения. Во-первых, фиксированный график выборки может увеличить реактивность метода, так как участники знают, когда им нужно выполнить оценку, что может привести к приспособлению их повседневных забот. Во-вторых, такой план не позволяет учитывать «карманы» времени, поскольку оценка через равные периоды не обязательно отражает невыбранные моменты.

Случайный график выборки предлагает участнику использовать случайные блоки через случайные промежутки времени в течение дня, рандомизация при этом обеспечивает равномерную выборку времени в течение суток. Значительным преимуществом случайного графика выборки является то, что он позволяет предоставить репрезента-

тивную выборку целевой конструкции. Реактивность участников к методу в значительной мере снижается, так как они не знают, когда будет следующее оповещение. Поскольку случайный график выборки позволяет вычислить бюджет времени, он обладает преимуществом для проведения оценки среднего времени, которое участники проводят в определенных условиях.

Гибридный дизайн сочетает черты событие-зависимого и время-зависимого дизайнов. К примеру, для измерения настроения используется время-зависимый дизайн со случайным блоковым планом выборки, а употребление психоактивных веществ, будучи дискретным событием, учитывается в событие-зависимом дизайне или во время-зависимом дизайне с различным (фиксированным или случайным) графиком выборки.

Частота выборки и периодичность определяются требующейся разрешающей способностью для оценки целевой конструкции. Главным образом, это зависит от известной или предполагаемой изменчивости целевого конструкта во времени. В большинстве исследований по выбору и обработке переживаний в психиатрии, проведенных на данный момент, использовали частоту выборки и периодичность, равную десяти оценкам в день на протяжении 6 дней подряд, учитывая возможности, требуемые для оценки часто изменчивых конструктов (например, настроения). Однако это требует детального рассмотрения для каждого отдельного исследования и уравнивания с особенностями оценок для конкретного участника.

Дизайн ESM долгое время осуществлялся с помощью рукописных дневников (для оценки целевых конструктов) и наручных часов (для осуществления время-зависимого дизайна). После короткого периода использования персональных цифровых органайзеров или других портативных устройств в большей части исследований (если не во всех) для осуществления дизайна ESM стали использоваться приложения для смартфонов.

Разработка опросника

Составление опросника является важным аспектом исследований ESM, поскольку определение текущих переживаний сильно отличается от общего и ретроспективного подхода в межгрупповых исследованиях. Следовательно, анкеты ESM следуют своим правилам и логике. В целом, заполнение анкеты не должно занимать более двух минут. Опросники содержат в среднем 30–60 пунктов, в зависимости от элементов и задач. Включение большего числа пунктов может минимизировать реактивность метода путем отвлечения внимания от специфических интересующих пунктов, но увеличивает бремя заполнения. С другой стороны, если определенной целью является сделать людей осведомленными об их моделях поведения, как при клинической терапии, может быть полезным уменьшение числа пунктов анкеты.

Анкеты ESM в психиатрии часто включают вопросы о текущем психическом состоянии (к примеру, настроение, мысли и симптомы), поведении, ситуации и оценке этой ситуации. Пункты желательно представить именно в этом порядке, двигаясь от более нестойких пунктов к менее нестойким. Иногда в конце опросника включены вопросы «между моментами» о времени, прошедшем между предыдущим и текущим отчетами. Включение таких промежуточных периодов может быть предметом интереса (например, употребление наркотиков или повседневные заботы), эти вопросы должны быть в ограниченном количестве, так как они могут стать причиной ошибок воспоминаний, даже если в небольшом количестве и не отражают напрямую взаимодействия в ситуации.

При составлении анкеты обязательным требованием является то, что вопросы должны запрашивать информа-

цию о кратковременных сиоминутных состояниях. Это требование кажется очевидным, но его не всегда просто достигнуть. Например, вставка «прямо сейчас» перед общим высказыванием не переводит это высказывание в разряд кратковременного состояния. «Прямо сейчас у меня есть ряд хороших качеств» остается общим высказыванием и, следовательно, приведет к небольшим вариациям во времени.

Другим требованием является то, что язык должен отражать образ мыслей человека о своем поведении и переживаниях, которые обычно описывают. Лексика, которая используется специалистами (например, «атрибуция», «копинг» или «диссоциация»), лучше избегать. Анкеты ESM все еще можно значительно улучшить в этом плане. Сейчас мы проводим работу с целевыми группами лиц с опытом психоза для более точного понимания их реального опыта. Результаты этого исследования помогут улучшить оценку психоза с использованием ESM, а также лучше оценивать социальные взаимодействия пациентов с психозом.

В-третьих, принципиально важно фокусироваться на процессах, которые происходят в обычных ситуациях в повседневной жизни. Вопрос: «Вы инициировали контакт?» – может быть информативным в очень специфичных ситуациях, но если вы находитесь на кухне за завтраком с мужем, ответить становится затруднительно.

И последнее: оптимальная цель ESM – фиксировать паттерны поведения, в которых люди не обязательно отдают себе отчет. Следовательно, важно избегать использования рефлексивных вопросов, таких как: «Как Вы себя чувствуете в этой компании?», а скорее спрашивать исключительно о текущем состоянии: «Как Вы себя чувствуете сейчас?» и «С кем Вы сейчас находитесь?», чтобы в дальнейшем можно было выявить корреляции либо между группами, либо относительно фактора времени для формирования модели поведения.

Статистические подходы

Исследования ESM обычно продуктивны и предоставляют значительный массив данных. Исследование 100 лиц, каждый из которых оценивается по 10 раз в день в течение 6 дней подряд с использованием случайного плана выборки по времени, дает массив данных из 6000 рядов данных, где каждый ряд отвечает за отдельный момент, который оценивался для исследуемого лица. Данные такого разряда могут использоваться на описательном уровне, например для оценки среднего уровня отдельной переменной и ее изменчивости внутри и между участниками исследования, или для исследования разнородности группы, к примеру, сообщали ли участники о среднем повышенном уровне негативного аффекта по сравнению с контролем. Но в полной мере эффективность и мощность ESM становятся очевидными, когда мы начинаем оценивать взаимосвязи внутри отдельной личности между интересующими исходами (к примеру, негативный аффект) и некоторыми время-зависимыми предикторами (например, стресс). ESM способна дать ответ, насколько может различаться сила корреляции внутри группы (например, различается ли взаимосвязь негативного аффекта и стресса у пациентов по сравнению с контролем).

Хотя исследование ESM представляет по своей сути дизайн повторных измерений, классические процедуры анализа, такие как дисперсионный анализ (ANOVA) или многофакторный дисперсионный анализ (MANOVA), для повторных измерений нельзя применить напрямую, так как они не способны легко справиться с имеющимися сложностями (например, упущенные данные, неравные промежутки времени, изменяющиеся во времени коварианты и автокорреляция наблюдений). Принимая во внимание, что данные ESM придерживаются многоуровневой структуры (причем повторяемые оценки сгруппированы по дням, которые, в

свою очередь, сгруппированы по субъектам), многоуровневые модели или модели со смешанными эффектами обычно являются методами выбора для анализа¹¹⁵.

Модели со смешанными эффектами расширяют модель стандартной регрессии, позволяя включать дополнительные «случайные эффекты», которые могут использоваться для учета различий на уровнях дней или личности в модельных коэффициентах (к примеру, постоянные и угловые коэффициенты). Такие модели также позволяют нам детализировать внутри- и межличностные взаимосвязи¹¹⁶. Например, степень, с которой те, кто переживает стресс на более высоком уровне, склонны сообщать о более высоком уровне негативного аффекта (межличностная взаимосвязь), может немного отличаться от степени, с которой негативный аффект изменяется в пределах личности в связи с воспринимаемой стрессогенностью отдельной ситуации (внутриличностная взаимосвязь).

Стандартные модели со смешанным эффектом, используемые для анализа ESM, могут быть расширены в различных направлениях. Например, они позволяют применять смеси распределений для рандомизированных эффектов¹¹⁸, добавляя предрасполагающие факторы, степени вариабельности в пределах личности и между ними¹¹⁹, позволяя модельным коэффициентам плавно изменяться во времени с использованием различных математических функций^{120,121}. Векторная авторегрессивная модель, использующая данные ESM отдельных субъектов¹²² или группы субъектов¹²³, может дать дальнейшее понимание динамики психопатологии с точки зрения создания сети данных¹²⁴. В последнее время было предложено использовать смешанную латентную модель Маркова в качестве альтернативного подхода динамического анализа данных ESM при депрессии¹²⁵. Учитывая увеличившееся использование ESM в исследованиях, мы ожидаем увидеть в ближайшие годы дальнейшие наработки в аналитических подходах.

ОБСУЖДЕНИЕ И БУДУЩИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

В настоящее время имеет место быстро растущее количество исследований с использованием ESM для изучения многих важных областей научного поиска в психиатрии, и поэтому важно подвести итоги и критично оценить, что было достигнуто для того, чтобы продолжать эти исследования дальше. Основываясь на достигнутом, необходимо решить, что может быть собрано из исследований с использованием этого метода.

Очень важным аспектом является воспроизводимость и согласованность данных, которые явились результатом предыдущих исследований. Наибольшее число ESM-исследований на сегодняшний момент фокусируются на новых вопросах, используя различные дизайн и анкеты, что приводит к гетерогенности определений понятий и концептуальных определений в разных популяциях. Следовательно, как и во многих других областях психиатрических исследований, имеется потребность в прямом повторении данных для одних и тех же исследуемых популяций. Для достижения этой цели существует острая необходимость в большей согласованности определений и операционализации целевых конструкторов, а также в укреплении психометрических исследований в структурной валидности показателей ESM для ключевых конструкторов в качестве основы для получения комплексных показателей и уменьшения гетерогенности данных. Подобно другим областям исследований, где привычны малые выборки, такие как нейровизуализационные исследования, необходима тщательная выборка участников для минимизации ошибок выборки.

Способом продвижения в этой области является разработка опросников с хорошими психометрическими свойствами (например, Маастрихтский опросник настроения –

the Maastricht Mood Questionnaire¹²⁶), которые могут быть использованы в исследованиях с применением ESM. Кроме того, требуется больше методологических исследований для предоставления убедительных доказательств по вопросам дизайна ключевых конструкторов для достижения стандартизации и воспроизводимости. Это позволит исследователям ESM работать в больших объединениях и консорциумах, как это было в случае с другими областями психиатрических исследований¹²⁷, для получения согласованных и обобщаемых данных по разным странам.

Следующим соображением является то, что сбор данных ESM занимает много времени и может ассоциироваться с субъективной тяжестью процедуры оценки у участников. Это поднимает вопрос о возможности использования ESM во всей популяции и, в частности, среди уязвимых слоев населения. Однако имеются убедительные доказательства эффективности применения ESM в уязвимых слоях населения, включая лиц с психическими расстройствами, в том числе тяжелыми³. Это может быть следствием природы ESM, т. е. структурированного опроса о текущих психических состояниях с отчетливым обращением к окружающим обстоятельствам. Требуется дальнейшая разработка вариантов для использования ESM у детей и у пожилых людей, например у лиц с ранней стадией деменции. Интересной перспективой может быть разработка двойного подхода, который совмещает самоотчет от пациента, включающий данные наблюдений и контекст, с отчетом, предоставленным информантом.

Более того, многие исследователи уже поднимали вопрос о том, могут ли повторяющиеся вопросы об определенных мыслях действительно вызывать эти мысли или поведение либо привести к изменению поведения участников^{3,5,128}. Пока участники относятся к повторяющимся опросам в ходе ESM неопределенно, но все же эти опросы могут, осознанно или бессознательно, изменить их поведение. Реактивность измерений – это ключевая проблема для исследований ESM, до сих пор остающаяся не до конца исследованным явлением¹²⁹. Но, как было замечено выше, имеются способы минимизации реактивности с помощью выбора подходящего дизайна и показателей ESM.

Наконец, на текущий момент большинство данных относятся к доказательствам взаимосвязей, основанных на межгрупповом моделировании данных ESM. Сейчас требуется их дальнейшее исследование для подтверждения достоверности доказательств и поддержки важных критериев для установления причинно-следственных связей, таких как временной порядок или экспериментальные доказательства с использованием экологической интервенционной причинно-следственной модели¹³⁰. Также здесь важны проведение дальнейших разработок и применение новых статистических техник. Поскольку ESM собирает большие объемы данных от каждого отдельного лица, их можно связать с другими источниками, такими же объемными, для отслеживания и идентификации состояний индивидуума¹⁰⁸, контекста, чтобы, в конечном счете, проводить персонализированные контекстуальные терапевтические мероприятия (хотя это может потребовать даже большего объема наблюдений, чем собирается обычно).

Существует огромный потенциал для совмещения ESM с технологиями удаленного физического мониторинга. Совмещение ESM с натальным оборудованием для оценки, например, физической активности, вариабельности сердечного ритма или сна может дать более глубокое и детальное понимание на различных уровнях причинно-следственных связей (биологическом, психологическом и социальном)^{131,132}. Другим шагом может стать включение данных от систем, учитывающих контекст, используя сенсорные данные, и автоматически осуществляющих ввод важных контекстных переменных¹⁰⁸. Обширное исследование, иду-

щее в Европе, RADAR-CNS (<https://www.radar-cns.org>), запущено для оценки значимости как активного, так и пассивного подходов удаленного мониторинга в прогнозировании и понимании клинического течения расстройств центральной нервной системы, включая депрессию, что может быть важным шагом в этом направлении.

В добавление, следующим шагом – одним из наиболее важных, но при этом наиболее вызывающим – является ликвидация пробела между исследованиями и клинической практикой, что позволит применить ESM в повседневном мониторинге и измерении показателей результатов лечебных мер в психиатрических учреждениях. ESM имеет огромный потенциал для содействия и улучшения медицинской помощи. Но все же в настоящий момент с трудом удается применять ESM из-за проблем, связанных с безопасностью данных, принадлежностью данных, проблемами приватности и информированного согласия, доступностью технологий, а также с внедрением систем управления данными в медицинские учреждения. Требуется больше инициатив по реализации этого подхода для ликвидации указанных пробелов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, мы показали, что ESM является незаменимой методикой в психиатрических исследованиях. Она дает новые идеи и дополнительные перспективы к стандартным подходам, обогащает наше понимание психопатологических явлений и механизмов их взаимосвязей, а также дает отчетливые возможности для улучшения и изменения клинической практики.

Остается некоторый ряд соображений и проблем в связи с растущим массивом исследований в этой области, что обуславливает острую необходимость в новых методологических достижениях. Впрочем, использование ESM дает возможность изучать и анализировать временные ассоциации в повседневном социальном контексте и приспособлять лечение к потребностям индивида. Методика дает одну из лучших возможностей для персонализированной медицины в области психиатрии, как с точки зрения исследований, так и в клинической практике.

БЛАГОДАРНОСТИ

Второй и третий авторы внесли равный вклад в работу над этой статьей. Данная работа была поддержана грантом «Одиссей» Исследовательского фонда Фландрии (Research Foundation Flanders – FWO; G0F8416N) и объединенным грантом Европейского совета по научным исследованиям (European Research Council; ERC-2012-StG, project 309767 – INTERACT) для I. Myin-Germeys и грантом «Венера» Организации научных исследований Голландии (the Netherlands Organization for Scientific Research; grant no. 451-13-022) для U. Reininghaus.

Библиография

1. Mehl MR, Connor TS (eds). Handbook of research methods for studying daily life. New York: Guilford, 2012.
2. Hektner JM, Schmidt JA, Csikszentmihalyi M. Experience sampling method: measuring the quality of everyday life. Thousand Oaks: Sage, 2007.
3. Myin-Germeys I, Oorschot M, Collip D et al. Experience sampling research in psychopathology: opening the black box of daily life. *Psychol Med* 2009;39:1533-47.
4. Stone AA, Shiffman S. Ecological momentary assessment (EMA) in behavioral medicine. *Ann Behav Med* 1994;16:199-202.
5. Shiffman S, Stone AA, Hufford MR. Ecological momentary assessment. *Annu Rev Clin Psychol* 2008;4:1-32.
6. Barker RG. Ecological psychology: concepts and methods for studying the environment of human behavior. Stanford: Stanford University Press, 1968.

7. Shapiro L (ed). The Routledge handbook of embodied cognition. New York: Routledge, 2014.
8. Myin E, van Eemeren J. Embodied and embedded cognition. In: Stam H, Hooren H, de Jong H (eds). The Sage handbook of theoretical psychology. Thousand Oaks: Sage (in press).
9. Ben-Zeev D, Young MA. Accuracy of hospitalized depressed patients' and healthy controls' retrospective symptom reports: an experience sampling study. *J Nerv Ment Dis* 2010;198:280-5.
10. Ben-Zeev D, McHugo GJ, Xie H et al. Comparing retrospective reports to real-time/real-place mobile assessments in individuals with schizophrenia and a nonclinical comparison group. *Schizophr Bull* 2012;38:396-404.
11. Blum LH, Vakhrusheva J, Saperstein A et al. Depressed mood in individuals with schizophrenia: a comparison of retrospective and real-time measures. *Psychiatry Res* 2015;227:318-23.
12. Strauss GP, Cohen AS. A transdiagnostic review of negative symptom phenomenology and etiology. *Schizophr Bull* 2017;43:712-9.
13. Oorschot M, Lataster T, Thewissen V et al. Emotional experience in negative symptoms of schizophrenia – no evidence for a generalized hedonic deficit. *Schizophr Bull* 2013;39:217-25.
14. Myin-Germeys I, Delespaul PA, de Vries MW. Schizophrenia patients are more emotionally active than is assumed based on their behavior. *Schizophr Bull* 2000;26:847-54.
15. Heininga VE, van Roekel E, Wichers M et al. Reward and punishment learning in daily life: a replication study. *PLoS One* 2017;12:e0180753.
16. Heininga VE, van Roekel E, Ahles JJ et al. Positive affective functioning in anhedonic individuals' daily life. *J Affect Disord* 2017;218:437-45.
17. Van Roekel E, Bennis EC, Bastiaansen JA et al. Depressive symptoms and the experience of pleasure in daily life: an exploration of associations in early and late adolescence. *J Abnorm Child Psychol* 2016;44:999-1009.
18. Gard DE, Kring AM, Gard MG et al. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res* 2007;93:253-60.
19. Brown LH, Silvia PJ, Myin-Germeys I et al. When the need to belong goes wrong: the expression of social anhedonia and social anxiety in daily life. *Psychol Sci* 2007;18:778-82.
20. Wichers M, Kasanova Z, Bakker J et al. From affective experience to motivated action: tracking reward-seeking and punishment-avoidant behaviour in real-life. *PLoS One* 2015;10:e0129722.
21. Moran EK, Culbreth AJ, Barch DM. Ecological momentary assessment of negative symptoms in schizophrenia: relationships to effort-based decision making and reinforcement learning. *J Abnorm Psychol* 2017;126:96-105.
22. Kasanova Z, Ceccarini J, Frank M et al. Intact striatal dopaminergic modulation of reward learning and daily-life reward-oriented behaviour in relatives of individuals with psychotic disorder. *Psychol Med* 2017;13:1-6.
23. Kasanova Z, Ceccarini J, Frank MJ et al. Striatal dopaminergic modulation of reinforcement learning predicts reward-oriented behavior in daily life. *Biol Psychol* 2017;127:1-9.
24. Aldao A. The future of emotion regulation research: capturing context. *Perspect Psychol Sci* 2013;8:155-72.
25. Gratz KL, Roemer L. Multidimensional assessment of emotion regulation and dysregulation: development, factor structure, and initial validation of the difficulties in Emotion Regulation Scale. *J Psychopathol Behav Assess* 2004;26:41-54.
26. Houben M, van den Noortgate W, Kuppens P. The relation between short term emotion dynamics and psychological well-being: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2015;41:901-30.
27. Visser KF, Esfahlani FZ, Sayama H et al. An ecological momentary assessment evaluation of emotion regulation abnormalities in schizophrenia. *Psychol Med* (in press).
28. Pavlickova H, Varese F, Smith A et al. The dynamics of mood and coping in bipolar disorder: longitudinal investigations of the inter-relationship between affect, self-esteem and response styles. *PLoS One* 2013;8:e62514.
29. Timm C, Uhl B, Zamoscic V et al. Cognitive and affective trait and state factors influencing the long-term symptom course in remitted depressed patients. *PLoS One* 2017;12:e0178759.
30. Van de Leemput IA, Wichers M, Cramer AOJ et al. Critical slowing down as early warning for the onset and termination of depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:87-92.
31. Oorschot M, Lataster T, Thewissen V et al. Temporal dynamics of visual and auditory hallucinations in psychosis. *Schizophr Res* 2012;140:77-82.
32. Thewissen V, Bentall RP, Lecomte T et al. Fluctuations in self-esteem and paranoia in the context of daily life. *J Abnorm Psychol* 2008;117:143-53.

33. Thewissen V, Bentall RP, Oorschot M et al. Emotions, self-esteem, and paranoid episodes: an experience sampling study. *Br J Clin Psychol* 2011;50:178-95.
34. Udachina A, Thewissen V, Myin-Germeys I et al. Understanding the relationships between self-esteem, experiential avoidance, and paranoia: structural equation modelling and experience sampling studies. *J Nerv Ment Dis* 2009;197:661-8.
35. Udachina A, Varese F, Myin-Germeys I et al. The role of experiential avoidance in paranoid delusions: an experience sampling study. *Br J Clin Psychol* 2014;53:422-32.
36. Nock M, Favazza A. Non-suicidal self-injury: definition and classification. In: Nock MK (ed). *Understanding non-suicidal self-injury: origins, assessment, and treatment*. Washington: American Psychological Association, 2009:9-18.
37. Collip D, Oorschot M, Thewissen V et al. Social world interactions: how company connects to paranoia. *Psychol Med* 2011;41:911-21.
38. Nock MK, Prinstein MJ, Sterba SK. Revealing the form and function of self-injurious thoughts and behaviors: a real-time ecological assessment study among adolescents and young adults. *J Abnorm Psychol* 2009;118:816-27.
39. Arney MF, Crowther JH, Miller IW. Changes in ecological momentary assessment reported affect associated with episodes of nonsuicidal self-injury. *Behav Ther* 2011;42:579-88.
40. Henquet C, van Os J, Kuepper R et al. Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study. *Br J Psychiatry* 2010;196:447-53.
41. Oorschot M, Lataster T, Thewissen V et al. Mobile assessment in schizophrenia: a data-driven momentary approach. *Schizophr Bull* 2012;38:405-13.
42. Myin-Germeys I, Peeters F, Havermans R et al. Emotional reactivity to daily life stress in psychosis and affective disorder: an experience sampling study. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:124-31.
43. Van Winkel M, Nicolson NA, Wichers M et al. Daily life stress reactivity in remitted versus non-remitted depressed individuals. *Eur Psychiatry* 2015;30:441-7.
44. Collip D, Nicolson NA, Lardinois M et al. Daily cortisol, stress reactivity and psychotic experiences in individuals at above average genetic risk for psychosis. *Psychol Med* 2011;41:2305-15.
45. Lataster T, Collip D, Lardinois M et al. Evidence for a familial correlation between increased reactivity to stress and positive psychotic symptoms: stress-reactivity and psychotic symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:395-404.
46. Lataster T, Wichers M, Jacobs N et al. Does reactivity to stress cosegregate with subclinical psychosis? A general population twin study. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:45-53.
47. Myin-Germeys I, Van Os J, Schwartz J et al. Emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1137-44.
48. Palmier-Claus JE, Dunn G, Lewis SW. Emotional and symptomatic reactivity to stress in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Psychol Med* 2012;42:1003-12.
49. Reininghaus U, Kempton MJ, Valmaggia L et al. Stress sensitivity, aberrant salience, and threat anticipation in early psychosis: an experience sampling study. *Schizophr Bull* 2016;42:712-22.
50. Reininghaus U, Gayer-Anderson C, Valmaggia L et al. Psychological processes underlying the association between childhood trauma and psychosis in daily life: an experience sampling study. *Psychol Med* 2016;46:2799-813.
51. Van der Steen Y, Gimpel-Drees J, Lataster T et al. Clinical high risk for psychosis: the association between momentary stress, affective and psychotic symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:63-73.
52. Myin-Germeys I, Delespaul P, Van Os J. Behavioural sensitization to daily life stress in psychosis. *Psychol Med* 2005;35:733-41.
53. Klippel A, Myin-Germeys I, Chavez-Baldini U et al. Modeling the interplay between psychological processes and adverse, stressful contexts and experiences in pathways to psychosis: an experience sampling study. *Schizophr Bull* 2017;43:302-15.
54. Myin-Germeys I, van Os J. Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis. *Clin Psychol Rev* 2007;27:409-24.
55. Cristóbal-Narváez P, Sheinbaum T, Ballepfi S et al. Impact of adverse childhood experiences on psychotic-like symptoms and stress reactivity in daily life in nonclinical young adults. *PLoS One* 2016;11:e0153557.
56. Glaser JP, van Os J, Portegijs PJM et al. Childhood trauma and emotional reactivity to daily life stress in adult frequent attenders of general practitioners. *J Psychosom Res* 2006;61:229-36.
57. Lardinois M, Lataster T, Mengelers R et al. Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:28-35.
58. Rauschenberg C, van Os J, Cremers D et al. Stress sensitivity as a putative mechanism linking childhood trauma and psychopathology in youth's daily life. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:373-88.
59. Van Nierop M, Lecei A, Myin-Germeys I et al. Stress reactivity links childhood trauma exposure to an admixture of depressive, anxiety, and psychosis symptoms. *Psychiatry Res* 2018;260:451-7.
60. Myin-Germeys I, Krabbendam L, Delespaul PA et al. Do life events have their effect on psychosis by influencing the emotional reactivity to daily life stress? *Psychol Med* 2003;33:327-33.
61. Wichers M, Schrijvers D, Geschwind N et al. Mechanisms of gene-environment interactions in depression: evidence that genes potentiate multiple sources of adversity. *Psychol Med* 2009;39:1077-86.
62. Collip D, Myin-Germeys I, Van Os J. Does the concept of "sensitization" provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia? *Schizophr Bull* 2008;34:220-5.
63. Collip D, Wigman JTW, Myin-Germeys I et al. From epidemiology to daily life: linking daily life stress reactivity to persistence of psychotic experiences in a longitudinal general population study. *PLoS One* 2013;8:e62688.
64. Wichers M, Geschwind N, Jacobs N et al. Transition from stress sensitivity to a depressive state: longitudinal twin study. *Br J Psychiatry* 2009;195:498-503.
65. Charles ST, Piazza JR, Mogle J et al. The wear and tear of daily stressors on mental health. *Psychol Sci* 2013;24:733-41.
66. Vaessen T, van Nierop M, Decoster J et al. Is sensitivity to daily stress predictive of onset or persistence of psychopathology? *Eur Psychiatry* 2017;45:167-73.
67. Klippel A, Viechtbauer W, Reininghaus U et al. The cascade of stress: a network approach to explore differential dynamics in populations varying in risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2018;44:328-37.
68. Dejonckheere E, Bastian B, Fried EI et al. Perceiving social pressure not to feel negative predicts depressive symptoms in daily life. *Depress Anxiety* 2017;34:836-44.
69. Bos FM, Blaauw FJ, Snippe E et al. Exploring the emotional dynamics of subclinically depressed individuals with and without anhedonia: an experience sampling study. *J Affect Disord* 2018;228:186-93.
70. Collip D, Habets P, Marcelis M et al. Hippocampal volume as marker of daily life stress sensitivity in psychosis. *Psychol Med* 2013;43:1377-87.
71. Habets P, Collip D, Myin-Germeys I et al. Pituitary volume, stress reactivity and genetic risk for psychotic disorder. *Psychol Med* 2012;42:1523-33.
72. Fischer S, Breithaupt L, Wonderlich J et al. Impact of the neural correlates of stress and cue reactivity on stress related binge eating in the natural environment. *J Psychiatr Res* 2017;92:15-23.
73. Hernaes D, Collip D, Lataster J et al. Psychotic reactivity to daily life stress and the dopamine system: a study combining experience sampling and [18F]fallypride positron emission tomography. *J Abnorm Psychol* 2015;124:27-37.
74. Tully LM, Lincoln SH, Hooker CI. Lateral prefrontal cortex activity during cognitive control of emotion predicts response to social stress in schizophrenia. *Neuroimage Clin* 2014;6:43-53.
75. Buckley TC, Holohan D, Greif JL et al. Twenty-four-hour ambulatory assessment of heart rate and blood pressure in chronic PTSD and non-PTSD veterans. *J Trauma Stress* 2004;17:163-71.
76. Edmondson D, Sumner JA, Kronish IM et al. The association of post-traumatic stress disorder with clinic and ambulatory blood pressure in healthy adults. *Psychosom Med* 2018;80:55-61.
77. Peeters F, Nicholson NA, Berkhof J. Cortisol responses to daily events in major depressive disorder. *Psychosom Med* 2003;65:836-41.
78. Vaessen T, Kasanova Z, Hernaes D et al. Cortisol reactivity to daily-life stressors in psychosis. Submitted for publication.
79. Schneider M, Reininghaus U, van Nierop M et al. Does the Social Functioning Scale reflect real-life social functioning? An experience sampling study in patients with a non-affective psychotic disorder and healthy control individuals. *Psychol Med* 2017;47:2777-86.
80. Oorschot M, Lataster T, Thewissen V et al. Symptomatic remission in psychosis and real-life functioning. *Br J Psychiatry* 2012;201:215-20.
81. Van Winkel M, Wichers M, Collip D et al. Unraveling the role of loneliness in depression: the relationship between daily life experience and behavior. *Psychiatry* 2017;80:104-17.
82. Janssens M, Lataster T, Simons CJP et al. Emotion recognition in psychosis: no evidence for an association with real world social functioning. *Schizophr Res* 2012;142:116-21.
83. Schneider M, Myin E, Myin-Germeys I. Is social cognition a prerequisite for social interaction? A study in psychotic disorder. Submitted for publication.
84. Leendertse P, Myin-Germeys I, Lataster T et al. Subjective quality of life in psychosis: evidence for an association with real world functioning? *Psychiatry Res* 2018;261:116-23.

85. Myin-Germeys I, Birchwood M, Kwapil T. From environment to therapy in psychosis: a real-world momentary assessment approach. *Schizophr Bull* 2011;37:244-7.
86. Moore RC, Depp CA, Wetherell JL et al. Ecological momentary assessment versus standard assessment instruments for measuring mindfulness, depressed mood, and anxiety among older adults. *J Psychiatr Res* 2016;75:116-23.
87. Van Os J, Delespaul P, Barge D et al. Testing an mhealth momentary assessment routine outcome monitoring application: a focus on restoration of daily life positive mood states. *PLoS One* 2014;9:e115254.
88. Geschwind N, Peeters F, Drukker M et al. Mindfulness training increases momentary positive emotions and reward experience in adults vulnerable to depression: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2011;79:618-28.
89. Eddington KM, Burgin CJ, Silvia PJ et al. The effects of psychotherapy for major depressive disorder on daily mood and functioning: a longitudinal experience sampling study. *Cogn Ther Res* 2017;41:266-77.
90. So SH, Peters ER, Swendsen J et al. Changes in delusions in the early phase of antipsychotic treatment – an experience sampling study. *Psychiatry Res* 2014;215:568-73.
91. Lataster J, Thewissen V, Bak M et al. Emotional experience and estimates of D2 receptor occupancy in psychotic patients treated with haloperidol, risperidone, or olanzapine: an experience sampling study. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1397-404.
92. Forbes EE, Stepp SD, Dahl RE et al. Real-world affect and social context as predictors of treatment response in child and adolescent depression and anxiety: an ecological momentary assessment study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22:37-47.
93. Peeters F, Berkhof J, Rottenberg J et al. Ambulatory emotional reactivity to negative daily life events predicts remission from major depressive disorder. *Behav Res Ther* 2010;48:754-60.
94. Geschwind N, Nicolson NA, Peeters F et al. Early improvement in positive rather than negative emotion predicts remission from depression after pharmacotherapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:241-7.
95. Wichers MC, Barge-Schaapveld D, Nicolson NA et al. Reduced stress-sensitivity or increased reward experience: the psychological mechanism of response to antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:923-31.
96. Wichers M, Lothmann C, Simons CJP et al. The dynamic interplay between negative and positive emotions in daily life predicts response to treatment in depression: a momentary assessment study: emotional dynamics and future treatment response. *Br J Clin Psychol* 2012;51:206-22.
97. Myin-Germeys I, Klippel A, Steinhart H et al. Ecological momentary interventions in psychiatry. *Curr Opin Psychiatry* 2016;29:258-63.
98. Batink T, Bakker J, Vaessen T et al. Acceptance and commitment therapy in daily life training: a feasibility study of an mhealth intervention. *JMIR MHealth UHealth* 2016;4:e103.
99. Steinhart H, Vaessen T, Batink T et al. ACT in daily life: a momentary intervention approach. Submitted for publication.
100. Ben-Zeev D, Kaiser SM, Brenner CJ et al. Development and usability testing of FOCUS: a smartphone system for self-management of schizophrenia. *Psychiatr Rehabil J* 2013;36:289.
101. Ben-Zeev D, Brenner CJ, Begale M et al. Feasibility, acceptability, and preliminary efficacy of a smartphone intervention for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2014;40:1244-53.
102. Depp CA, Ceglowski J, Wang VC et al. Augmenting psychoeducation with a mobile intervention for bipolar disorder: a randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2015;174:23-30.
103. Snippe E, Simons CJP, Hartmann JA et al. Change in daily life behaviors and depression: within-person and between-person associations. *Health Psychol* 2016;35:433-41.
104. Kramer I, Simons CJ, Hartmann JA et al. A therapeutic application of the experience sampling method in the treatment of depression: a randomized controlled trial. *World Psychiatry* 2014;13:68-77.
105. Menon V, Rajan TM, Sarkar S. Psychotherapeutic applications of mobile phone-based technologies: a systematic review of current research and trends. *Indian J Psychol Med* 2017;39:4-11.
106. Naslund JA, Marsch LA, McHugo GJ et al. Emerging mhealth and ehealth interventions for serious mental illness: a review of the literature. *J Ment Health* 2015;24:321-32.
107. Wenze SJ, Arney MF, Miller IW. Feasibility and acceptability of a mobile intervention to improve treatment adherence in bipolar disorder: a pilot study. *Behav Modif* 2014;38:497-515.
108. Burns MN, Begale M, Duffecy J et al. Harnessing context sensing to develop a mobile intervention for depression. *J Med Internet Res* 2011;13:e55.
109. Roepke AM, Jaffee SR, Riffle OM et al. Randomized controlled trial of SuperBetter, a smartphone-based/internet-based self-help tool to reduce depressive symptoms. *Games Health J* 2015;4:235-46.
110. Watts S, Mackenzie A, Thomas C et al. CBT for depression: a pilot RCT comparing mobile phone vs. computer. *BMC Psychiatry* 2013;13:49.
111. Granholm E, Ben-Zeev D, Link PC et al. Mobile assessment and treatment for schizophrenia (MATS): a pilot trial of an interactive textmessaging intervention for medication adherence, socialization, and auditory hallucinations. *Schizophr Bull* 2012;38:414-25.
112. Heron KE, Smyth JM. Ecological momentary interventions: incorporating mobile technology into psychosocial and health behaviour treatments. *Br J Health Psychol* 2010;15:1-39.
113. Wichers M, Hartmann JA, Kramer IMA et al. Translating assessments of the film of daily life into person-tailored feedback interventions in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:402-3.
114. Conner TS. Experience sampling and ecological momentary assessment with mobile phones. <http://www.otago.ac.nz/psychology/otago047475>
115. Bolger N, Davis A, Rafaeli E. Diary methods: capturing life as it is lived. *Annu Rev Psychol* 2003;54:579-616.
116. Wang LP, Maxwell SE. On disaggregating between-person and within-person effects with longitudinal data using multilevel models. *Psychol Methods* 2015;20:63-83.
117. Bolger N, Laurenceau J. Intensive longitudinal methods: an introduction to diary and experience sampling research. New York: Guilford, 2013.
118. Verbeke G, Lesaffre E. A linear mixed-effects model with heterogeneity in the random-effects population. *J Am Stat Assoc* 1996;91:217-21.
119. Hedeker D, Mermelstein RJ, Demirtas H. Modeling between-subject and within-subject variances in ecological momentary assessment data using mixed-effects location scale models. *Stat Med* 2012;31:3328-36.
120. Tan X, Shiyko MP, Li R et al. A time-varying effect model for intensive longitudinal data. *Psychol Methods* 2012;17:61-77.
121. Dziak JJ, Li R, Tan X et al. Modeling intensive longitudinal data with mixtures of nonparametric trajectories and time-varying effects. *Psychol Methods* 2015;20:444-69.
122. Bak M, Drukker M, Hasmi L et al. An n=51 clinical network analysis of symptoms and treatment in psychosis. *PLoS One* 2016;11:e0162811.
123. Bringmann LF, Vissers N, Wichers M et al. A network approach to psychopathology: new insights into clinical longitudinal data. *PLoS One* 2013;8:e60188.
124. Borsboom D. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry* 2017;16:5-13.
125. Crayen C, Eid M, Lischetzke T et al. Exploring dynamics in mood regulation – mixture latent Markov modeling of ambulatory assessment data. *Psychosom Med* 2012;74:366-76.
126. Viechtbauer W, Lataster T, Rintala A et al. Evidence for a two-factor positive and negative affect structure in daily life. Submitted for publication.
127. O'Donovan MC. What have we learned from the Psychiatric Genomics Consortium. *World Psychiatry* 2015;14:291-3.
128. Palmier-Claus JE, Myin-Germeys I, Barkus E et al. Experience sampling research in individuals with mental illness: reflections and guidance. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:12-20.
129. Wray TB, Merrill JE, Monti PM. Using ecological momentary assessment (EMA) to assess situation-level predictors of alcohol use and alcohol-related consequences. *Alcohol Res Curr Rev* 2014;36:19.
130. Reininghaus U, Depp CA, Myin-Germeys I. Ecological interventionist causal models in psychosis: targeting psychological mechanisms in daily life. *Schizophr Bull* 2016;42:264-9.
131. Krieger N. A glossary for social epidemiology. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:693-700.
132. Kendler KS. Explanatory models for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 2008;165:695-702.

DOI:10.1002/wps.20513

Выходя за пределы концепции «группы риска по психическому здоровью»: переход к трансдиагностической психиатрии

Patrick D. McGorry, Jessica A. Hartmann, Rachael Spooner, Barnaby Nelson

Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, and Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Parkville, Australia

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)

Редактура: к.м.н. Рукавишников Г.В. (Санкт-Петербург)

Подход по определению «группы риска по состоянию психического здоровья» в развитии психоза являлся весьма продуктивной исследовательской парадигмой в течение последних 25 лет. В данной статье мы рассматриваем эту парадигму и обобщаем главные выводы на ее основе, которые включают в себя значимость данного фенотипа для будущих исходов психоза, а также для коморбидных, персистирующих или возникающих непсихотических расстройств. К ним также относятся доказательства того, что начало психотического расстройства может быть отсроченным в группе пациентов сверхвысокого риска (СВР), а какая-то часть развернутых психотических расстройств могут возникнуть при состояниях риска, не охваченных критериями СВР. Данная парадигма также выявила факторы риска и механизмы, участвующие в развитии психоза. Однако данные, полученные при помощи этой и схожих парадигм, указывают на необходимость разработки новых идентификационных и диагностических стратегий. Эти данные включают высокую распространенность и последствия психических расстройств у молодых людей, ограничения существующих диагностических систем и подходов определения риска, диффузный и нестабильный характер симптомов на ранних стадиях и их плюрипотентные, трансдиагностические траектории развития. Подход, который мы недавно приняли, исходит из модели клинического стадирования и является адаптацией оригинального метода по определению «группы риска по состоянию психического здоровья» с целью охвата более широкого спектра входных и выходных целевых синдромов. Этот подход опирается на ряд новых моделей и стратегий прогнозирования, учитывающих и отражающих динамичный характер психопатологии, таких как теория динамических систем, теория сетей и совместное моделирование. Главным является то, что более широкий трансдиагностический подход и повышение прогностической возможности (вид расстройства или повышение точности) могут быть достигнуты одновременно. Может быть разработана комплексная стратегия, которая сочетает эти новые прогностические подходы, а также машинное обучение и итеративные вероятностные мультимодальные модели, с целью объединения субъективных психологических данных, сведений о физических нарушениях (например, данных электроэнцефалографии) и биомаркерах (например, нейровоспалении, отклонении в работе нейронных сетей), полученных путем тщательных последовательных или лонгитудинальных оценок. Эта стратегия, в конечном итоге, расширит наше понимание и способность предсказать начало, раннее течение и эволюцию психического расстройства, в дальнейшем открывая пути для оптимизации профилактических мероприятий.

Ключевые слова: состояние риска по психическому здоровью, психоз, сверхвысокий риск, переход, трансдиагностическая психиатрия, модель клинического стадирования, CHARMS, прогностические стратегии, теория сетей, теория динамических систем, совместное моделирование.

(World Psychiatry 2018;17(2):133-142)

Традиционные подходы к диагностике в психиатрии принимают попытки направить решения по лечению пациентов и объяснить причины и механизмы, лежащие в основе формирования психических расстройств. Вследствие этого они постоянно подвергаются критике. В течение последнего столетия в нашей концептуализации и классификации психических расстройств произошли лишь незначительные инновации, а то, что рассматривалось как достижения, представляет собой лишь усилия, направленные на поддержание некорректной парадигмы.

Как мы можем преодолеть век стагнации, чтобы проложить путь для более эффективных методов охраны психического здоровья, которые будут понятны клиницистам, исследователям и общественности? Спустя четверть века после разработки концепции «группы риска по состоянию психического здоровья» мы можем вплотную приблизиться к переосмыслению того, как мы подходим к проблеме определения и лечения психических заболеваний. В этой статье мы обсудим, каким образом преобразующая концепция может привести к радикальному пересмотру взглядов с внесением в них большей ясности, практичности и обоснованности.

«ГРУППА РИСКА ПО СОСТОЯНИЮ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»: ПРОИСХОЖДЕНИЕ КОНЦЕПЦИИ И СБАЛАНСИРОВАННЫЙ ОБЗОР

Как же возникла концепция риска/клинически высокого риска/сверхвысокого риска (СВР), и какой стратегический смысл был в нее заложен?

Уже более столетия хорошо известно, что тяжелым формам психических расстройств, в частности шизофрении, зачастую предшествует относительно неспецифичный период симптомов подпорогового характера, недостаточно выраженных и четких для формирования диагноза. Термин «продром», с его подтекстом неизбежного прогрессирования, казался хорошо отражающим данную концепцию сквозь призму детерминизма XIX в.

Однако, с учетом разработки превентивного подхода к лечению потенциально серьезных психических расстройств, пришлось изменить детерминированный и фаталистический характер этой точки зрения. Было необходимо разорвать или резко ослабить неизбежную связь между диагнозом и прогнозом в рамках концепции шизофрении.

Прогноз должен был перестать рассматриваться как нечто неподвластное влиянию, а потенциальная возможность выздоровления не должна была отрицаться. Эти цели стояли за решением расширить границы понятия раннего психоза и включить в него полный спектр психотических расстройств, при этом воздерживаясь от суждений о будущем развитии расстройства^{1,2}.

Этот подход имел смысл также и потому, что очень много клинических случаев сочетали в себе проявления и психотических расстройств, и расстройств настроения и могли быть лишь условно разделены согласно бинарной системе шизофрении / психотические расстройства настроения. Только около 60% пациентов с первым психотическим эпизодом соответствуют операциональным критериям шизофрении или шизофреноподобного расстройства³. Первый психотический эпизод рассматривался как ранняя стадия психотического заболевания, которая может иметь разнообразные исходы, от полной ремиссии до эволюции в любом направлении внутри спектра от психотического аффективного расстройства до шизофрении, с различными уровнями ассоциированных функциональных нарушений. Поддержанию решения для расширения границ понятия раннего психоза способствовал и тот факт, что нередко наблюдаются частичное совпадение и неоднозначность исходов.

Это привело к переосмыслению понятия продромального периода как «группы риска по состоянию психического здоровья», которая не является фиксированным конструктом, а может полностью разрешиться, сохраниться или прогрессировать в нескольких возможных направлениях. Это подтверждается эмпирическими данными, показывающими, что примерно у 36% пациентов из «группы риска по состоянию психического здоровья» развивается психоз в течение трех лет, примерно треть имеют постоянные слабовыраженные психотические симптомы и у трети симптомы пропадают^{4,5}. Переход считался важнейшим элементом операционального определения прогрессирования от подпороговых или неустойчивых продуктивных психотических симптомов к полностью устойчивым выраженным симптомам.

В то время как нашей целью в лечении является улучшение функциональных исходов, переход является значимым событием, указывающим, вероятно, на более серьезное заболевание и требующим обязательного изменения в лечении, а именно – использования антипсихотических препаратов. Это был именно переход к понятию *психоза*, а не шизофрении, и было важно определить его именно таким образом, чтобы связывать с ответственными решениями о дальнейшем лечении. Другой важный вопрос: одинаковы ли изменения в нейробиологии этих расстройств или нет⁶. Вновь повторим, что лишь 60% пациентов, перенесших первый психотический эпизод, в дальнейшем получают диагноз шизофрении или шизофреноподобного расстройства.

Позднее стало очевидно, что взгляды на концепцию раннего психоза остались расщепленными: пока одна часть исследователей расширяет границы психоза, другая, особенно в Северной Америке и многих частях Европы, по-прежнему придерживается веры в обоснованность концепции шизофрении. В связи с этим многие начальные программы первого психотического эпизода были, по сути, направлены на первый эпизод шизофрении, что оказало влияние на их эффект, когда позже они были включены в парадигму СВР.

Целью стратегии СВР является не шизофрения, а психоз. Устойчивость направленности внимания на шизофрению отчасти была отмечена в ряде недавних критических статей, в том числе в работе van Os и Guloksuz⁷, изложенной в прошлогоднем номере данного журнала. Мы поддерживаем основную идею их критики и большую часть выводов. Однако в своем намерении ускорить отречение от все более

неустойчивой концепции шизофрении авторы, по всей видимости, неверно истолковали некоторые аспекты доказательств в отношении сферы СВР. Чтобы определить реальную ценность достижений эвристических исследований последних двух десятилетий и проложить путь для подлинного и выдающегося прогресса в области превентивного лечения, требуются более взвешенная критика и обобщение имеющейся информации. В наши намерения не входит приводить в данной работе методическую и последовательную защиту концепции СВР, однако необходимо прояснить некоторые вопросы.

Во-первых, переход был четко и последовательно определен на основании общепринятых (хотя и произвольно) сроков изменения ключевых моментов в лечении. Это определение получило подтверждение в исследованиях, показывавших, что исходные показатели ряда нейробиологических маркеров отличаются и иногда со временем изменяются у тех пациентов, у кого произошел переход, в сравнении с теми, у кого он отсутствовал^{6,8-11}. Эти исследования, однако, не позволяют нам определить оптимальный момент перехода с нейробиологической точки зрения. Хотя функциональный исход и хуже у тех, у кого произошел переход, последний не является единственным предиктором или коррелятом этого исхода в эволюции расстройства^{12,13}.

Если выборка содержит по крайней мере 20% «истинных положительных исходов» по развитию последующего первого психотического эпизода, то статистически возможно предсказать, кто имеет особенно высокий риск перехода¹⁴, и даже отнести людей к различным «классам риска»¹⁵. Действительно, парадигма исследования СВР оказалась очень продуктивным подходом, освещающим факторы риска, прогностические маркеры и указывающим на этиологические механизмы, вовлеченные в развитие психотических расстройств. Указанный подход, пусть и с некоторыми ограничениями, которые теперь могут быть эффективно разрешены, может более успешно применяться в рутинном здравоохранении (см. далее)^{14,16,17}.

Вмешательства на этапе стадии СВР расстройства являются эффективными не только в плане снижения риска перехода, по крайней мере, на 1–2 года, но также и в отношении улучшения функциональных исходов¹⁸⁻²⁰. Все больше указывается на то, что переход в психоз на самом деле не должен быть единственным фокусом вмешательств и что различные неблагоприятные пути развития расстройства, включая плохой функциональный исход, должны представлять собой ключевые цели²¹⁻²³. Последние работы выделили целых 17 клинических траекторий среди группы пациентов СВР, при этом у 43% пациентов наблюдались благоприятные (выздоровление или ремиссия от состояния СВР), а у 57% – неблагоприятные (рецидив, обострение, отсутствие ремиссии, переход) исходы в течение одного года²⁴.

Кроме того, все чаще признается, что принадлежность к «группе риска по состоянию психического здоровья» следует рассматривать как самостоятельный синдром, в дополнение к его значению как потенциального фактора риска прогрессирования расстройства. Это симптоматическое состояние (хоть и с недостаточной выраженностью психотических симптомов согласно традиционным диагностическим категориям) связано с дистрессом, функциональными нарушениями и снижением качества жизни и находится по уровню ближе к другим известным психическим расстройствам и первому психотическому эпизоду, чем к состоянию здоровья²⁵. Это явилось одной из причин того, что в DSM-5 данное состояние указано как «синдром ослабленного психоза», а не как категория риска²⁶.

Еще одним уроком, открывшим дорогу к более широкому использованию и развитию данного концепта, стало то, что, помимо перехода в психоз и длительное психотическое расстройство или стойкое сохранение подпороговых психоти-

ческих симптомов, также весьма распространены исходы в стойкие аффективные, тревожные, личностные расстройства и/или расстройства, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами^{27,28}. Таким образом, расширение границы за пределы психоза (в плане как выявления, так и профилактики) на этой подпороговой или ранней стадии болезни, скорее всего, является необходимым. Cuijpers²⁹ предвосхитил этот вывод, предложив расширение целевых синдромов, основываясь преимущественно на критериях мощности и эффективности прогнозирования.

Дополнением к этой концепции является признание того, что в своем развитии психические расстройства нередко следуют гетеротипным курсом (т. е. симптомы одного типа/категории превращаются в симптомы другого типа/категории). Это подтверждается тем фактом, что развитие первого психотического эпизода может возникать из непсихотических предшествующих состояний. Обзор Lee и соавт.³⁰ показал, что люди, отнесенные к группе риска непсихотических расстройств (ввиду наличия подпороговых непсихотических симптомов), имели повышенный риск психотического расстройства (уровень заболеваемости в течение трех лет – 3,87%). Этот риск не столь высок, как у людей, отвечавших критериям СВР (уровень заболеваемости в течение трех лет – 24,63%), но значительно выше (в 77,4 раза), чем в целом по населению.

С одной стороны, критерии СВР имеют большую значимость в плане исхода в психоз³¹, но они также обладают некой значимостью в плане сохранения или развития непсихотических расстройств^{27,32,33}. С другой стороны, развернутый психоз может возникнуть из состояний риска, не характеризующихся ослабленными психотическими симптомами^{30,34}.

КАК ВОЗНИКАЮТ И РАЗВИВАЮТСЯ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА?

Когда у людей наблюдается развернутое психотическое, маниакальное или глубокое депрессивное расстройство, то совершенно очевидно, что они больны и нуждаются в помощи. Но как они оказались в подобном состоянии? Как начался путь, приведший к очевидному и тяжелому заболеванию? Выбор некоторых авторов, касающийся определения границы заболевания, был обусловлен проблемами гипердиагностики, чрезмерного лечения и навешивания ярлыков. Эти проблемы действительно существуют в некоторых зонах и областях. В то же время существенная недостаточность применения терапии, наблюдаемая в каждой стране в мире, и малая доступность качественной медицинской помощи для нуждающихся указывают на то, что гиподиагностика и недостаточный охват терапией являются более важными проблемами.

Определение границы имеет не менее важное значение, так как связано с принятием решения о том, требуется ли лечение или, по крайней мере, должны ли быть пациенту предложены какие-либо виды помощи. Мы утверждаем, что эта граница не должна быть жесткой и что важным должно быть мнение не только медицинских работников, финансистов и полемистов, но и пациентов^{35,36}. Должна существовать гибкая входная политика, но также и меры предосторожности, связанные с соразмерностью терапии, балансом пользы и риска, при соблюдении принципа *не навреди*.

Определение границы или зоны должно быть дополнено пониманием динамики того, как состояние людей меняется от «здоровья» к «болезни»³⁷. Eaton и соавт.³⁸ очень четко описали этот процесс. Симптомы развиваются либо вследствие усиления существующих черт или характеристик в пределах нормального диапазона переживаний, таких как тревога или печаль, либо путем приобретения новых субъ-

ективных переживаний, таких как галлюцинации или навязчивые мысли, либо эти пути сочетаются. Синдромы или совокупности симптомов развиваются посредством параллельного или последовательного накопления таких переживаний и моделей поведения, когда они проявляются в определенной последовательности и стабильности.

Ключевыми характеристиками для определения того, существует ли расстройство, являются выраженность и постоянство³⁹, хотя некоторые утверждают, что должны также учитываться дистресс и/или функциональные нарушения. В жизни эти явления возникают либо время от времени, либо постепенно усиливаясь, с частыми колебаниями в выраженности, иногда следуя известным траекториям и последовательностям, а иногда – в более изменчивой и обратной манере. Пока еще не было систематически изучено, как они стабилизируются, исчезают или как притягивают другие особенности, коморбидные симптомы и модели поведения.

На ранних стадиях психических заболеваний распространены диффузные и нестабильные подпороговые состояния тревоги и депрессии, но они часто сочетаются с другими особенностями, в том числе психозоподобными нарушениями салиенса и восприятия, и эмоциональной дисрегуляцией, что приводит к возникновению калейдоскопического ряда микрофенотипов^{39,40}. Мы еще не определили, какой набор переменных следует включать в систематические исследования этой стадии развития болезни. К ним могут относиться традиционные группы симптомов, кратковременные нарушения в эмоциональной и перцептивной сферах, расстройства «я» или телесные симптомы, а также изменения сна и двигательной активности. Среди этого моря развивающейся психопатологии мы уже знаем, что ранние психотические симптомы, особенно постоянные по своей природе⁴¹, свидетельствуют о повышенном риске не только традиционных психотических расстройств, для которых они имеют большую значимость, но и для других синдромальных и функциональных исходов⁴²⁻⁴⁴.

В дополнение к появлению и эволюции симптомов и синдромов, состояние пациентов, обращающихся за помощью и нуждающихся в уходе, определяется и подвергается влиянию социологических факторов³⁷, в частности, предрасудков, стигматизации и поведения, обусловленного заболеванием⁴⁵⁻⁴⁷. Финансовые ограничения могут иметь сильное влияние на то, на каком уровне устанавливается граница доступа к финансовому покрытию лечения правительствами, учреждениями системы социального обеспечения и медицинского страхования. Идеологические группы стремятся также отрицать реальность потребности в помощи, утверждая, вопреки всем имеющимся доказательствам, что состояние психического нездоровья на самом деле является частью нормального состояния человека («чрезмерной озбоченности здоровьем») и проходит само собой благодаря своей «гибкости». То же самое можно сказать и о переломах конечностей, которые распространены и могут излечиваться самостоятельно, но, тем не менее, требуют профессионального вмешательства для оптимального выздоровления. Эти факторы являются, пожалуй, более значимыми в области психического здоровья в плане искажения определения потребностей в помощи и границы между здоровьем и болезнью. Несколько менее явным вариантом этого заблуждения является бесполезное разграничение между широко и менее распространенными расстройствами.

НОВЫЙ ДИАГНОЗ: ПОЧЕМУ КАТЕГОРИИ ВСЕ ЕЩЕ ИМЕЮТ ЗНАЧЕНИЕ И КАК ОПРЕДЕЛИТЬ ИХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ИЗУЧЕНИЯ

Психиатрический диагноз в очередной раз переживает кризис доверия, который был вызван рядом обстоятельств.

Некоторые из них вытекают из фундаментальных вопросов, включая нашу неспособность преодолеть декартовскую дихотомию сознание/тело и сложности в отношении того, что философы называют «разрывом в объяснении» или «трудной проблемой сознания»⁴⁸. Другие обстоятельства включают замечания о том, что психиатрия, возможно, была втиснута в современную медицинскую практику без вдумчивой и серьезной реконструкции, с переоценкой значимости биологической психиатрии⁴⁹; несостоятельностью определения нозологических форм через синдромальные описания, наивными и размытыми феноменологическими и психологическими конструктами, связанными с «операциональной революцией» DSM-III⁵⁰; полемикой об антипсихиатрии; и, что наиболее убедительно, с тем, что диагноз имеет относительно малую значимость для принятия решений, связанных с лечением. Вместе эти обстоятельства поддерживают кризис, достигший пика в период введения DSM-5. Вполне резонно возникает вопрос: зачем нам, так или иначе, нужен диагноз?

Тот факт, что в крупных трансдиагностических выборках обнаруживается общий фактор психопатологии (фактор «р»), который имеет хорошую прогностическую обоснованность⁵¹, и то, что большинство доменов психопатологии больше соответствуют размерному, нежели категориальным моделям, вероятно, поддерживает единый или, по крайней мере, некатегориальный подход. Это размышление помогло вдохновить к созданию проекта исследовательских критериев доменов (RDoC), который охватил трансдиагностический подход в исследованиях, пытаясь основывать психиатрическую нозологию на нейронауках и науках о поведении, а не на диагностических категориях, определенных DSM⁵².

На наш взгляд, этот подход чрезмерно преуменьшает роль клинической классификации на основе фенотипов и преувеличивает значение нейронаук и наук о поведении, которые, хотя и, несомненно, способствуют пониманию этиологии психических расстройств, больше являются дополнением, а не центром по отношению к «объекту» психиатрических исследований и клинической практики. Как мы уже ранее утверждали⁵⁰, частично разочарование в фенотипической классификации и трудности в прогрессе исследований на ее основе могут объясняться не самой классификацией *per se*, а скорее упрощенными и размытыми современными психопатологическими описаниями со времен DSM-III, которые также присутствуют во многих инструментах для измерения психопатологии в научных исследованиях⁴⁸. Используя геологическую терминологию, можно сказать, что ориентация на тектонику плит (нейробиология, лежащая в основе психических расстройств) не должна заменять или компенсировать плохую топографию (феноменологию). Кроме того, подход RDoC пока не дает никаких диагностических преимуществ для клинической практики, и его применение во многих клинических ситуациях является сомнительным.

Другим схожим подходом является иерархическая таксономия психопатологии (Hierarchical Taxonomy of Psychopathology – HiTOP), в которой делается попытка применить иерархический размерный подход к психиатрической классификации⁵³. Эти подходы могут способствовать детальному описанию природы психопатологии (несмотря на то что, как отмечалось выше и ранее^{48,50}, по этому поводу имеется ряд сомнений и отсутствует единое согласованное мнение). Однако они не могут помочь, когда дело доходит до принятия ключевых решений о помощи пациентам, которые будут всегда зависеть от бинарных или категориальных 0/1 подходов.

Слишком просто рассматривать такие вопросы и данные с точки зрения общей эпидемиологии и критиковать концепции вроде «перехода»⁷, но врачи и пациенты, которым

необходимо принимать решения о подходах к лечению и жизненных целях, должны быть более прагматичными. Как мы приспосабливаемся к реальности широкого диапазона изменения симптомов для принятия решения о том, какое лечение в какой последовательности и сочетании должно быть предложено каждому конкретному пациенту²³? Определение клинической стадии расстройства – именно то, что предоставляет решение этого вопроса.

В ряде предыдущих работ мы описывали эту модель клинического стадирования^{9,54,55}. Ее ключевая цель – обеспечить более точное руководство по выбору лечения (а также по прогнозу). Она служит для организации исследования психосоциальных факторов риска, нейрокогнитивных переменных и биомаркеров (как для текущей стадии, так и для риска дальнейшего развития расстройств). Эта модель пытается определить положение индивидуума в пределах континуума болезни, определяемого в соответствии со стадиями. Стадия 0 – это отсутствие симптомов, стадия 1a – обращающиеся за помощью вследствие дистресса, стадия 1b – ослабленный (т. е. подпороговый) синдром, стадии 2–4 – явное расстройство с различной степенью рецидивирования и выраженности.

Самое известное применение модели клинического стадирования наблюдается в онкологии. Можно поспорить насчет того, что прогрессирование или разрешение рака также является размерным вопросом, однако категории или стадии были успешно введены нами для выполнения необходимого вмешательства и принятия превентивных мер для снижения риска развития заболевания и, в конечном итоге, смертности. Соотношение риск/польза является руководством к выбору степени агрессивности вмешательства. При этом имеется небольшой перевес в пользу несколько усиленного лечения на каждой стадии, в противовес дальнейшему усилению интенсивности терапии после неэффективности предыдущего лечения, как в «ступенчатом лечении», принятом в сфере психического здоровья, что зачастую приводит к запоздалому реагированию и формированию терапевтической резистентности.

Вероятно, по-прежнему открытым остается вопрос, имеют ли практическую значимость на любой стадии отдельные традиционные синдромы, такие как биполярное расстройство, шизофрения и тяжелая депрессия, учитывая вездесущую коморбидность на всех стадиях. Другими ключевыми факторами, влияющими на характер стратегий вмешательства, являются личные и направленные на развитие цели, например определение профессионального пути, индивидуальности и формирования идентичности, которые устанавливаются и прорабатываются людьми и, в равной степени, являются трансдиагностическими. Они могут также больше коррелировать со стадией болезни, чем с отдельным синдромом или классическим диагнозом.

РЕШЕНИЕ ПАРАДОКСА ПРОФИЛАКТИКИ: РАСКРЫТИЕ СЕКРЕТА ПРЕВЕНТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Парадокс профилактики

Парадокс профилактики соотносится с тем фактом, что при явлениях с низкой вероятностью (суицид, переход в психоз или развитие нервной анорексии) в конечном счете большее число истинно положительных случаев будет развиваться у людей из групп с меньшим риском, чем из групп высокого риска. Van Os и Guloksuz⁷ используют эту логику и в отношении перехода в психоз, ссылаясь на недавнее исследование⁵⁶, в котором обнаружилось, что лишь очень небольшая доля (4,1%) пациентов с первым психотическим эпизодом, посещающих местные службы охраны психического здоровья, ранее наблюдались в местной службе СВР.

Наши собственные данные свидетельствуют о том, что это может быть обусловлено, главным образом, особенностями небольших выборок из местных клинических служб. В случае клинической программы здоровья молодежи Orygen в Мельбурне (Orygen Youth Health Clinical Program in Melbourne) 12,5% пациентов с первым психотическим эпизодом, развившимся в течение трехлетнего периода, были переданы специалистам служб раннего вмешательства общественного психического здоровья от нашей службы СВР (клиника РАСЕ) и 7% – от других клиник Orygen.

Согласно исследованию van Os и Guloksuz⁷, вышеуказанный низкий процент свидетельствует о том, что «значение превентивных служб в сфере здравоохранения может быть ничтожным в сравнении с их стоимостью». Пока авторы не обращают внимание на возможность предотвращения службами СВР ряда случаев первых психотических эпизодов (т. е. «ложных ложноположительных» случаев⁵⁷), есть данные, что у тех, кто ранее наблюдался в клиниках СВР, могут отмечаться лучшие клинические исходы при первых психотических эпизодах в сравнении с ненаблюдавшимися⁵⁸, а сами службы являются экономически выгодными^{59,60}. Однако фактом остается то, что в службах СВР наблюдается лишь небольшая доля тех людей, у которых в дальнейшем развивается первый психотический эпизод.

Если мы стремимся снизить частоту перехода в группах СВР⁵⁷, то нам следует искать способы повышения эффективности выявления риска путем совершенствования методов прогнозирования психоза в пределах этой группы. Существует ряд способов, с помощью которых этого можно достигнуть. Один из подходов заключается в улучшении скрининга и усилении методологии. Обнаружилось, что скрининговые инструменты, такие как Prodromal Questionnaire⁶¹, позволяющие с высокой чувствительностью (87%) и специфичностью (87%) определять в группе СВР лиц, у которых в дальнейшем наблюдается переход, а также могут выявлять большие выборки людей, имеющих риск развития психотического расстройства⁶². Другой подход состоит в применении новых аналитических стратегий для данных, собранных на момент включения в исследование. В настоящее время применяются несколько основанных на консорциальных соглашениях методов (например, PSYSCAN⁶³ и PRONIA⁶⁴), использующих подходы машинного обучения для разработки клинических инструментов более точного предсказания развития психоза в группе СВР.

Другим важным достижением является использование итеративных вероятностных мультимодальных моделей, объединяющих различные способы оценки, такие как анамнез заболевания пациента, клиническое обследование и биомаркеры. В этом подходе сведения из разных источников собираются вместе, что увеличивает предиктивную силу. Например, вероятностная мультимодальная модель смогла определить более 70% лиц в группе СВР, у которых произошел переход в течение одного года, используя сочетание анамнеза заболевания пациента, клинического обследования и определения жирных кислот в качестве биомаркеров⁶⁵. Однако маловероятно, что подобный подход расширит критерии включения таким образом, что более высокий процент случаев первого психотического эпизода будет проходить через службу СВР.

Еще один способ – признать, что служба СВР с упором на риск психоза и ранние предвещающие его признаки является слишком узким каналом для привлечения многих молодых людей, испытывающих и имеющих проявления данного фенотипа. Клиники с подобным подходом испытывают трудности в плане выявления и привлечения большего процента из имеющегося в пределах данной группы населения на этой стадии болезни. С другой стороны, с широким спектром платформ психического здоровья в первичном звене здравоохранения, созданных для молодежи, таких как

headspace^{66,67}, мы теперь знаем, что может быть привлечено намного больше таких молодых людей. В недавнем исследовании мы обнаружили, что 38% молодых людей, обращающихся в эти службы, сообщили о наличии подпороговых психотических симптомов, вероятно, находясь в зоне СВР⁶⁸.

Кроме того, в недавнем ретроспективном исследовании Shah и соавт.³⁴ обнаружилось, что 32% пациентов из их выборки первого психотического эпизода *не* переносили период подпороговых психотических симптомов до развития явного психоза и что наиболее распространенными ранними симптомами являлись депрессия, тревога и снижение функционирования. Вместе эти результаты показывают, что подход с более широким выявлением случаев низкой степени риска с возможно различными фенотипическими путями, приведшими к первому психотическому эпизоду^{34,69}, а также с риском развернутых или расстройств 2-й стадии. Это бы проложило путь к истинно трансдиагностическому подходу.

Трансдиагностический риск: группа клинически высокого риска по состоянию психического здоровья (the Clinical High At Risk Mental State – CHARMS)

Высокая распространенность и последствия психических расстройств у молодых людей, ограничения существующих диагностических систем и подходов определения риска, диффузный характер симптомов на ранних стадиях и плюрипотентность, трансдиагностичность их траекторий – все это указывает на необходимость разработки новой стратегии диагностики и прогнозирования. Подход, который мы недавно приняли, исходит из модели клинического стадирования и совместим с широким спектром служб здравоохранения, созданных для молодежи, таких как headspace. Данный подход является адаптацией оригинального метода по определению «группы риска по состоянию психического здоровья», охватывающего более широкий спектр целевых синдромов для включения и исключения пациентов.

Категория, названная группой клинически высокого риска по состоянию психического здоровья (CHARMS), предполагает широкое комплексное определение синдрома, требующего лечения вследствие поиска помощи и дистресса, связанного с актуальными симптомами, хотя и не достигающими до пороговых диагностических значений согласно классификациям DSM/МКБ. На рис. 1 и 2 изображено изменение подхода от традиционной парадигмы СВР к CHARMS в контексте модели клинического стадирования.

Среди подпороговых (стадия 1b) состояний, включенных в критерии, в настоящее время выделяют ослабленные психотические симптомы, невыраженные биполярные состояния, легкую или умеренную депрессию и черты пограничного расстройства личности меньшей интенсивности и продолжительности, чем в пороговых диагностических критериях⁷⁰. Уязвимость критериев СВР усиливается за счет включения критерия наличия серьезного психического расстройства в родственников первой степени родства, в дополнение к функциональному снижению или хроническому низкому функционированию у молодых людей. Предварительные данные указывают на ~30% уровень перехода ко 2-й стадии расстройства в течение 6–12 месяцев у молодых людей, отвечающих этим критериям и получающих курс лечения в наших клинических службах headspace, в сравнении с менее чем 5% уровнем перехода в группе молодых людей, обращающихся за помощью, но не отвечавших пороговым критериям (стадия 1a).

Данные также указывают на то, что эволюция симптомов не обязательно следует гомотипным курсом (например,

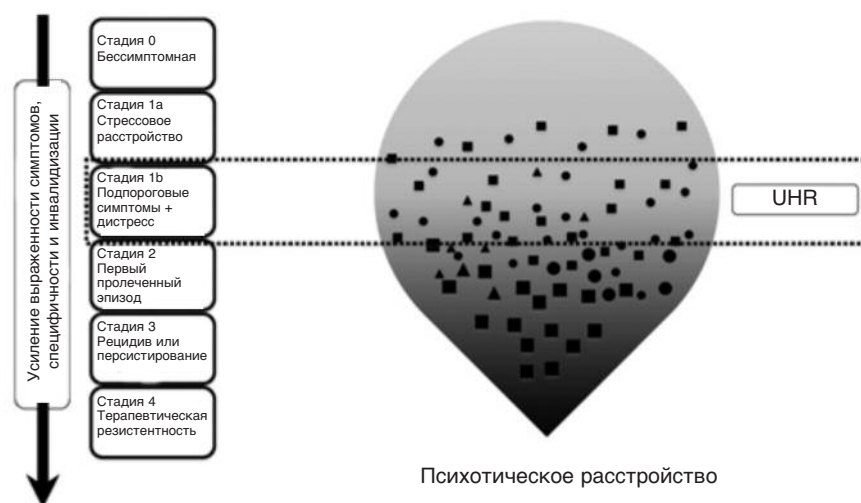


Рис. 1. Традиционная парадигма СВР в контексте модели клинического стадирования. Фигуры отражают различные типы симптомов

развитие подпорогового психоза в развернутый), но может быть и гетеротипной по своей природе (например, исходно умеренная депрессия без ослабленных психотических симптомов переходит в первый психотический эпизод), что согласуется с плюрипотентной моделью. Хотя такой гетеротипный курс рассматривается как недостаток в рамках подхода СВР (так как указывает на недостаточную специфичность критериев), он приветствуется в рамках подхода CHARMS, так как целью является *любой* «синдром выхода» 2-й стадии, а не исход в виде конкретного расстройства.

Важно отметить, что данный подход с расширенными входными и выходными критериями по-прежнему может поддерживать исследования, направленные на «сужение» областей выявления предикторов и механизмов конкретных расстройств или кластеров симптомов. Так подгруппа СВР может быть определена в рамках расширенной когорты стадии 1b. При этом могут быть изучены конкретные предикторы исходов в рамках этой подгруппы или конкретные исходы 2-й стадии, такие как психоз. Также могут быть исследованы предикторы этого конкретного исхода в рамках расширенной стадии 1b.

Эта парадигма плюрипотентного риска разрешает многие недостатки, связанные с подходом СВР. Она объясняет низкий уровень перехода в психоз, наблюдаемый в последние годы, позволяя охватывать широкий спектр исходов и, следовательно, более высокий «уровень перехода» в серьезное психическое расстройство в целом. Она также располагает подпороговые психотические симптомы в контексте целого ряда мультидименсиональной психопатологии, не делая на них упор лишь как на «предвестники шизофрении»⁷¹.

Данная парадигма также определяет клинический подход для исследований трансдиагностических профилактических вмешательств. Такие исследования могут состоять из психосоциального либо биологического вмешательства, или их комбинации, и/или последовательного использования. В качестве цели они будут иметь актуальную симптоматику, а не фокусироваться на определенном наборе симптомов. В реальности это то, что, так или иначе, наблюдается в исследовании вмешательств в группе СВР, особенно при испытаниях когнитивно-поведенческой терапии, где контрпродуктивно отделять подпороговые психотические симптомы от остальной клинической картины (которая часто вызывает больший дистресс⁷²) и сосредоточиваться исключительно на лечении этих симптомов.

Подходящий дизайн для таких проектов – последовательные рандомизированные исследования со множественным распределением (Sequential Multiple Assignment Randomized Trials – SMART), используемые в нескольких недавних широкомасштабных проектах в психиатрии с целью разработки доказательной базы для поддержания адаптивного клинического ухода⁷³. Эта методология дизайна исследований хорошо согласуется с моделью клинического стадирования, так как предполагает несколько этапов вмешательства, которые соответствуют критическим решениям, принимаемым в адаптивных вмешательствах. При этих вмешательствах их тип и дозировки подбираются индивидуально, исходя из особенностей пациента, таких как психологические черты, клиническая картина заболевания или связанные с механизмом расстройства биомаркеры, а затем неоднократно корректируются с течением времени с учетом прогресса в состоянии пациента⁷³. В критические моменты принятия решений вмешательства также могут быть адаптированы в зависимости от ответа или других характеристик пациента, таких как изменения специфичных биомаркеров или сопутствующей патологии, а также от предпочтений пациента.

Наша группа в настоящее время проводит исследование с дизайном SMART в выборке СВР²³ и планирует продолжить его с последующим вовлечением в исследование сочетания психосоциальных и биологических подходов, нацеленных на изучение развития расстройства в более плюрипотентном плане среди группы риска (стадия 1b, выявленная с помощью критериев CHARMS). Основными руководящими принципами являются учет времени, персонализация в зависимости от биологических и психологических маркеров, последовательность, комплексность и соразмерность стадий расстройства.

Новые подходы к моделированию и прогнозированию эволюции психического расстройства

Модель возникновения психического расстройства, включающая симптомы с частыми колебаниями выраженности, укрепляющимися или ослабевающими на разных стадиях, как описано выше, предполагает практичность рассмотрения психопатологии в качестве развивающейся, сложной системы, заключающей в себе сочетание внутрииндивидуальных и контекстуальных факторов, взаимодействующих с течением времени⁷⁴. Наряду с тем, что введе-

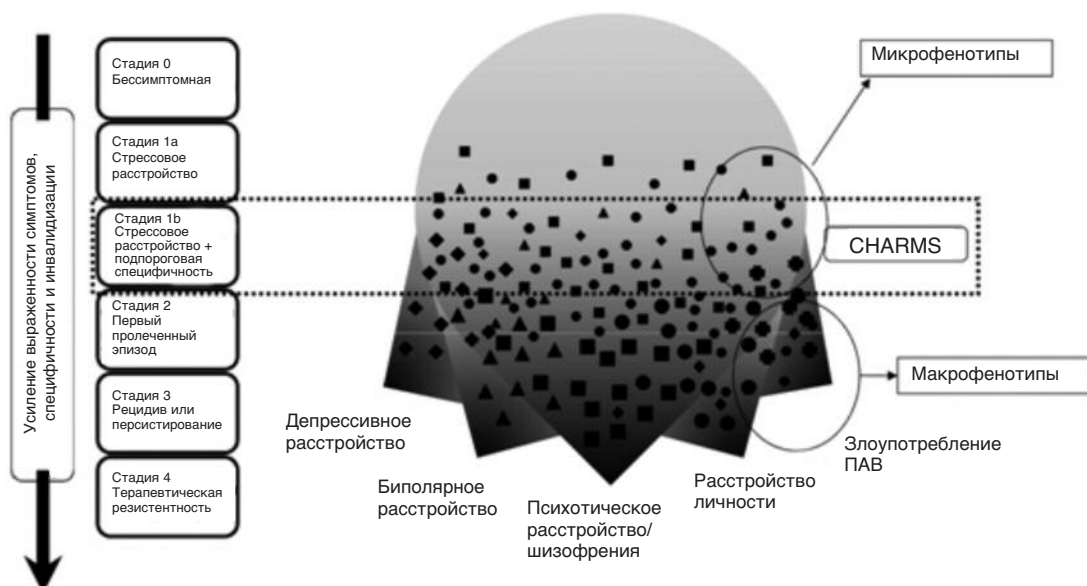


Рис. 2. Новая трансдиагностическая группа клинически высокого риска по состоянию психического здоровья в контексте модели клинического стадирования. Фигуры отражают различные типы симптомов

ние категорий в этой системе полезно для принятия клинических решений, моделирование изменений в психопатологии и прогнозирование ее эволюции могут более эффективно достигаться с помощью динамических, связанных со временем, подходов.

Хотя поиск конкретных статических факторов, сообщающих о риске будущего расстройства (таких как генная мутация Гентингтона для болезни Гентингтона), может играть определенную роль, моделирование риска для развития психического расстройства должно требовать учета факторов (и их возможного взаимодействия) с течением времени, т. е. должно носить динамический характер и быть способным учитывать колебания ключевых переменных^{16,40,50}.

Традиционный подход в психиатрических прогностических исследованиях, в частности, касающийся прогнозирования психоза, заключается в оценке целого ряда факторов (клинических, нейрокогнитивных, нейробиологических, генетических и т. д.) при поступлении пациента и определении того, прогнозируют ли эти переменные возникновение расстройства (в случае исследований групп СВР – первого психотического эпизода) или усиление/ремиссию в выраженности симптомов. Эта методология основывается на представлении о том, что интересующий исход может быть точно предсказан на основании исследования одной одномоментной выборки данных. Высоко динамичный и изменчивый характер психопатологии и неоднородность природы ранних симптомов и их траекторий развития (см. ранее) указывает на необходимость более динамичных моделей прогнозирования^{24,74}. Такие модели динамического характера преимущественно происходят из дисциплин вне психиатрии и, следовательно, междисциплинарное взаимодействие имеет важное значение для прогресса исследований в этой области.

Примером является теория динамических систем, происходящая из математики и физики, которая стремится описать поведение сложных динамических систем, таких как климат, экосистемы и финансовые рынки⁷⁵. Все чаще психическое здоровье рассматривается в этих терминах, т.е. как система со множеством элементов, которые взаимодействуют друг с другом с течением времени (как в теории сетей⁷⁶, см. далее). Архитектура такой системы отражает ее изменения с течением времени⁷⁷. В системе со

слабо связанными, разнородными элементами изменение происходит постепенно в ответ на меняющиеся условия, в то время как система с высоко взаимосвязанными, однородными элементами может первоначально сопротивляться переменам, но затем достичь критического порога или «переломного момента» и перейти в другое состояние.

В контексте психопатологии эти два «состояния системы» могут соответствовать понятиям «здоровья» и «расстройства» / «болезни»^{78,79}. Переломным моментам, как правило, предшествуют ранние признаки, такие как феномен «критического замедления», при котором системе требуется все большее количество времени, чтобы вернуться в свое прежнее состояние после изменений / действия стрессора^{80,81}. На основании данных моделирования и подробнейших лонгитудинальных данных временных рядов, собранных с помощью однократной экологической оценки, появляются доказательства того, что переходам в психическом здоровье (на данном этапе, депрессии и биполярному расстройству) предшествует критическое замедление^{78,79}.

Близким подходом является «сетевая перспектива» психопатологии, интенсивно развивающаяся в последние годы. В рамках этого подхода психическое расстройство рассматривается не как следствие базисной латентной переменной («общей причины»), а как результат динамического взаимодействия симптомов⁸²⁻⁸⁴, которые скорее активно взаимодействуют друг с другом, нежели являются пассивным выражением лежащего в их основе патологического процесса. В контексте плюрипотентности ранней психопатологии было предположено, что способ влияния симптомов друг на друга в рамках сети во время ранних стадий психических заболеваний может быть менее направленным и стабильным, чем на более поздних стадиях⁷⁶.

Предварительные эмпирические работы согласуются с этим предположением, помещая сетевую теорию динамических систем в рамки модели клинического стадирования и предполагая, что с увеличением тяжести клинической стадии симптоматика становится более специализированной и дифференцированной, порождая диагностическую специфичность, которая связана с большей прочностью и изменчивостью меж- и внутриспихических связей⁸⁵. В настоящее время проводятся эмпирические исследования предсказательного потенциала симптомов согласно сетевой теории

динамических систем в плане возникновения и прогрессирования психоза⁸⁶.

Другим динамическим подходом к прогнозированию, более независимым по отношению к теоретическим принципам, является совместное моделирование. Это статистический метод, который сочетает в себе многоуровневое моделирование (с использованием повторных клинических оценок) с анализом выживаемости (позволяющим вычислить время до наступления определяемого исхода в прогностических исследованиях)⁸⁷⁻⁸⁹. Этот подход может быть использован для определения траекторий развития симптомов (например, персистенция негативных симптомов, усиление общей психопатологии), что предсказывает исход с учетом цензурированных (неполных) данных и времени последующего наблюдения (как в анализе выживаемости).

Важным достоинством подхода является то, что он позволяет создать калькулятор риска, который может быть обновлен с течением времени на основе повторных оценок (с использованием клинической или другой информации), что является более совершенным способом прогнозирования исхода, нежели существующие калькуляторы риска^{90,91}. Первоначальная работа с использованием этого подхода на данных из нашего недавнего исследования вмешательства на группе СВР¹⁹ показывает, что динамическое прогнозирование с использованием совместного моделирования производит гораздо более сильные предсказательные модели, особенно в плане положительной прогностической значимости, чем при использовании только исходных данных⁸⁹. Этот подход в равной степени может быть применен к трансдиагностическим исходам в рамках более широкой группы риска, такой как когорты CHARMS.

В последнее время мы уже обсуждали, что такие концепции и аналитические подходы могут быть полезны для прогнозирования наступления более выраженных стадий расстройства с трансдиагностической точки зрения, так как они учитывают развивающуюся клиническую картину⁷⁴. Они предлагают средства моделирования и прогнозирования того, как психическое расстройство может развиваться в пределах клинических стадий, учитывая, как и почему микрофенотипы расходятся, объединяются, поддерживаются, расширяются или закрепляются. Они могут также способствовать выявлению «динамических подписей» риска *конкретного* расстройства⁷⁴ (например, критическое замедление может оказаться более надежным показателем скорого наступления депрессии, чем психотического расстройства). Как указано выше, «расширение» и «сужение» подхода к определению риска и прогностических факторов не являются взаимоисключающими.

Важно, что указанные новые прогностические подходы хорошо согласуются с процессом, который происходит в условиях принятия реальных клинических решений⁹². Принятие клинических решений относительно возможного изменения лечения и прогностических суждений, как правило, имеет «адаптивный» характер – реагирует и обновляется на основе сбора дополнительной клинической информации и учета развития симптоматики у больного, а не основывается исключительно на первом клиническом впечатлении от пациента²³. Использование концептуальных и аналитических подходов, описанных здесь, может обеспечить эмпирически обоснованное и точное руководство для принятия решений об изменении лечения в ответ на эволюцию клинического профиля пациента с течением времени. Таким образом, они могут помочь усовершенствовать принятие решений относительно лечения и, возможно, могут быть включены в клинические испытания с адаптивным дизайном, описанные выше, которые в настоящее время, как правило, основываются исключительно на категориях наличия/отсутствия ответа по прошествии заданного периода времени⁹³.

ВЫВОДЫ

Подход по определению «группы риска по состоянию психического здоровья» для развития психоза был весьма продуктивной исследовательской парадигмой в течение последних 25 лет. Однако ограничения существующих подходов определения риска, диффузный и нестабильный характер симптомов на ранних стадиях и плюрипотентность, трансдиагностичность их траекторий развития указывают на необходимость разработки новой стратегии. Подход, который мы недавно приняли, исходит из модели клинического стадирования и является адаптацией оригинального метода по определению «группы риска по состоянию психического здоровья» с целью охватить более широкий спектр входных и выходных целевых синдромов. Этот подход опирается на ряд новых моделей и стратегий прогнозирования, таких как теория динамических систем, теория сетей и совместное моделирование.

Может быть разработана комплексная стратегия, которая сочетает эти новые прогностические подходы, а также машинное обучение и итеративные вероятностные мульти-модальные модели, с целью объединения субъективных психологических данных, сведений о физических нарушениях и биомаркерах, полученных путем тщательных последовательных или лонгитудинальных оценок. Эта стратегия в конечном итоге расширит наше понимание и способность предсказать начало, раннее течение и эволюцию психического расстройства, в дальнейшем открывая пути для оптимизации профилактических мероприятий.

Библиография

1. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C et al. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996;22:305-26.
2. McGorry PD, Copolov DL, Singh BS. Current concepts in functional psychosis. The case for a loosening of associations. *Schizophr Res* 1990;3:221-34.
3. Henry LP, Harris MG, Amminger GP et al. Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study of first-episode psychosis: methodology and baseline characteristics. *Early Interv Psychiatry* 2007;1:49-60.
4. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:220-9.
5. Cannon TD. How schizophrenia develops: cognitive and brain mechanisms underlying onset of psychosis. *Trends Cogn Sci* 2015;19:744-56.
6. Wood SJ, Yung AR, McGorry PD et al. Neuroimaging and treatment evidence for clinical staging in psychotic disorders: from the at-risk mental state to chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;70:619-25.
7. Van Os J, Guloksuz S. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry* 2017;16:200-6.
8. Cannon TD, Chung Y, He G et al. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry* 2015;77:147-57.
9. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 2014;13:211-23.
10. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003;361:281-8.
11. Fusar-Poli P, McGuire P, Borgwardt S. Mapping prodromal psychosis: a critical review of neuroimaging studies. *Eur Psychiatry* 2012;27:181-91.
12. Cotter J, Drake RJ, Bucci S et al. What drives poor functioning in the at-risk mental state? A systematic review. *Schizophr Res* 2014;159:267-77.
13. Yung AR, Cotter J, Wood SJ et al. Childhood maltreatment and transition to psychotic disorder independently predict long-term functioning in young people at ultra-high risk for psychosis. *Psychol Med* 2015;45:3453-65.
14. Yung AR, Nelson B. The ultra-high risk concept – a review. *Can J Psychiatry* 2013;58:5-12.

15. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the Prospective European Prediction of Psychosis Study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:241-51.
16. McGorry P, Nelson B. Why we need a transdiagnostic staging approach to emerging psychopathology, early diagnosis, and treatment. *JAMA Psychiatry* 2016;73:191-2.
17. Fusar-Poli P, Carpenter WT, Woods SW et al. Attenuated psychosis syndrome: ready for DSM-5.1? *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:155-92.
18. Van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A et al. 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.
19. McGorry PD, Nelson B, Markulev C et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders: the NEURAPRO randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:19-27.
20. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E et al. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f185.
21. Yung AR. Treatment of people at ultra-high risk for psychosis. *World Psychiatry* 2017;16:207-8.
22. Yung AR, Nelson B, Thompson A et al. The psychosis threshold in ultra high risk (prodromal) research: is it valid? *Schizophr Res* 2010;120:1-6.
23. Nelson B, Amminger GP, Yuen HP et al. Staged Treatment in Early Psychosis: a sequential multiple assignment randomised trial of interventions for ultra high risk of psychosis patients. *Early Interv Psychiatry* (in press).
24. Polari A, Lavoie S, Yuen HP et al. Clinical trajectories in the ultra-high risk for psychosis population. *Schizophr Res* (in press).
25. Fusar-Poli P, Rocchetti M, Sardella A et al. Disorder, not just state of risk: meta-analysis of functioning and quality of life in people at high risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2015;207:198-206.
26. Carpenter WT, Regier D, Tandon R. Misunderstandings about attenuated psychosis syndrome in the DSM-5. *Schizophr Res* 2014;152:303.
27. Lin A, Wood SJ, Nelson B et al. Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *Am J Psychiatry* 2015;172:249-58.
28. Rutigliano G, Valmaggia L, Landi P et al. Persistence or recurrence of nonpsychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *J Affect Disord* 2016;203:101-10.
29. Cuijpers P. Examining the effects of prevention programs on the incidence of new cases of mental disorders: the lack of statistical power. *Am J Psychiatry* 2003;160:1385-91.
30. Lee TY, Lee J, Kim M et al. 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.
31. Nelson B, Yuen HP, Wood SJ et al. Long-term follow-up of a group at ultra high risk ("prodromal") for psychosis: the PACE 400 study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:793-802.
32. Wigman JT, van Nierop M, Vollebergh WA et al. Evidence that psychotic symptoms are prevalent in disorders of anxiety and depression, impacting on illness onset, risk, and severity – implications for diagnosis and ultrahigh risk research. *Schizophr Bull* 2012;38:247-57.
33. Lim J, Rekhi G, Rapisarda A et al. Impact of psychiatric comorbidity in individuals at ultra high risk of psychosis – findings from the Longitudinal Youth at Risk Study (LYRIKS). *Schizophr Res* 2015;164:8-14.
34. Shah JL, Crawford A, Mustafa SS et al. Is the clinical high-risk state a valid concept? Retrospective examination in a first-episode psychosis sample. *Psychiatr Serv* 2017;68:1046-52.
35. Frances A. Saving normal: an insider's revolt against out-of-control psychiatric diagnosis, DSM-5, big pharma, and the medicalization of ordinary life. New York: Morrow, 2013.
36. Greenberg G. The book of woe: the DSM and the unmaking of psychiatry. New York: Blue Rider, 2013.
37. Scott RD. The treatment barrier: part 2. The patient as an unrecognized agent. *Br J Med Psychol* 1973;46:57-67.
38. Eaton WW. The sociology of mental disorders, 3rd ed. Westport: Praeger, 2001.
39. McGorry P, van Os J. Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity. *Lancet* 2013;381:343-5.
40. Van Os J. The dynamics of subthreshold psychopathology: implications for diagnosis and treatment. *Am J Psychiatry* 2013;170:695-98.
41. Van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I et al. A systematic review and metaanalysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness- persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 2009;39:179-95.
42. Kelleher I, Corcoran P, Keeley H et al. Psychotic symptoms and population risk for suicide attempt: a prospective cohort study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:940-8.
43. Kelleher I, Devlin N, Wigman JT et al. Psychotic experiences in a mental health clinic sample: implications for suicidality, multimorbidity and functioning. *Psychol Med* 2013;44:1615-24.
44. Kelleher I, Keeley H, Corcoran P et al. Clinicopathological significance of psychotic experiences in non-psychotic young people: evidence from four population-based studies. *Br J Psychiatry* 2012;201:26-32.
45. Kirmayer L, Lemelson R, Cummings C (eds). *Revisiting psychiatry: integrating biological, clinical and cultural perspectives*. Cambridge: Cambridge University Press, 2015.
46. Pilowsky I. Abnormal illness behaviour. *Br J Med Psychol* 1969;42:347-51.
47. Pilowsky I. A general classification of abnormal illness behaviours. *Br J Med Psychol* 1978;51:131-7.
48. Parnas J. The RDoC program: psychiatry without psyche? *World Psychiatry* 2014;13:46-7.
49. Borsboom D, Cramer A, Kalis A. Brain disorders? Not really... Why network structures block reductionism in psychopathology research. *Behav Brain Sci* (in press).
50. Nelson B, Hartmann JA, Parnas J. Detail, dynamics and depth: useful correctives for some current research trends. *Br J Psychiatry* (in press).
51. Lahey BB, Krueger RF, Rathouz PJ et al. Validity and utility of the general factor of psychopathology. *World Psychiatry* 2017;16:142-3.
52. Sanislow CA. Updating the Research Domain Criteria. *World Psychiatry* 2016;15:222-3.
53. Kotov R, Krueger RF, Watson D. A paradigm shift in psychiatric classification: the Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP). *World Psychiatry* 2018;17:24-5.
54. McGorry PD. Issues for DSM-V: clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2007;164:859-60.
55. McGorry PD. Early clinical phenotypes, clinical staging, and strategic biomarker research: building blocks for personalized psychiatry. *Biol Psychiatry* 2013;74:394-5.
56. Ajnakina O. *First episode psychosis: looking backwards and forwards*. London: King's College London, 2017.
57. Yung AR, Yuen HP, Berger G et al. Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull* 2007;33:673-81.
58. Valmaggia LR, Byrne M, Day F et al. Duration of untreated psychosis and need for admission in patients who engage with mental health services in the prodromal phase. *Br J Psychiatry* 2015;207:130-4.
59. Valmaggia LR, McCrone P, Knapp M et al. Economic impact of early intervention in people at high risk of psychosis. *Psychol Med* 2009;39:1617-26.
60. Phillips LJ, Cotton S, Mihalopoulos C et al. Cost implications of specific and non-specific treatment for young persons at ultra high risk of developing a first episode of psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2009;3:28-34.
61. Savill M, D'Ambrosio J, Cannon TD et al. Psychosis risk screening in different populations using the Prodromal Questionnaire: a systematic review. *Early Interv Psychiatry* 2018;12:3-14.
62. Rietdijk J, Klaassen R, Ising H et al. Detection of people at risk of developing a first psychosis: comparison of two recruitment strategies. *Acta Psychiatr Scand* 2012;126:21-30.
63. PSYSCAN. Translating neuroimaging findings from research into clinical practice. <http://psyscan.eu>.
64. PRONIA. Personalised prognostic tools for early psychosis management. <https://www.pronia.eu>.
65. Clark SR, Baune BT, Schubert KO et al. Prediction of transition from ultrahigh risk to first-episode psychosis using a probabilistic model combining history, clinical assessment and fatty-acid biomarkers. *Transl Psychiatry* 2016;6:e897.
66. Rickwood DJ, Telford NR, Mazzer KR et al. The services provided to young people through the headspace centres across Australia. *Med J Aust* 2015;202:533-6.
67. Rickwood DJ, Telford NR, Parker AG et al. headspace – Australia's innovation in youth mental health: who are the clients and why are they presenting? *Med J Aust* 2014;200:108-11.

68. Purcell R, Jorm AF, Hickie IB et al. Demographic and clinical characteristics of young people seeking help at youth mental health services: baseline findings of the Transitions Study. *Early Interv Psychiatry* 2015;9:487-97.
69. Shah JL. Sub-threshold mental illness in adolescents: within and beyond DSM's boundaries. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:675-7.
70. Hartmann JA, Nelson B, Spooner R et al. Broad clinical high-risk mental state (CHARMS): methodology of a cohort study validating criteria for pluripotent risk. *Early Interv Psychiatry* (in press).
71. Van Os J, Murray RM. Can we identify and treat "schizophrenia light" to prevent true psychotic illness? *BMJ* 2013;346:f304.
72. Power L, Polari AR, Yung AR et al. Distress in relation to attenuated psychotic symptoms in the ultra-high-risk population is not associated with increased risk of psychotic disorder. *Early Interv Psychiatry* 2015;10:258-62.
73. Lei H, Nahum-Shani I, Lynch K et al. A "SMART" design for building individualized treatment sequences. *Annu Rev Clin Psychol* 2012;8:21-48.
74. Nelson B, McGorry PD, Wichers M et al. Moving from static to dynamic models of the onset of mental disorder. *JAMA Psychiatry* 2017;74:528-34.
75. Scheffer M. *Critical transitions in nature and society*. Princeton: Princeton University Press, 2009.
76. Borsboom D. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry* 2017;16:5-13.
77. Scheffer M, Carpenter SR, Lenton TM et al. Anticipating critical transitions. *Science* 2012;338:344-8.
78. Van de Leemput IA, Wichers M, Cramer AO et al. Critical slowing down as early warning for the onset and termination of depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:87-92.
79. Bayani A, Hadaeghi F, Jafari S et al. Critical slowing down as an early warning of transitions in episodes of bipolar disorder: a simulation study based on a computational model of circadian activity rhythms. *Chronobiol Int* 2017;34:235-45.
80. Scheffer M. Complex systems: foreseeing tipping points. *Nature* 2010;467:411-2.
81. Scheffer M, Bascompte J, Brock WA et al. Early-warning signals for critical transitions. *Nature* 2009;461:53-9.
82. Borsboom D, Cramer AO. Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:91-121.
83. Van Borkulo C, Boschloo L, Borsboom D et al. Association of symptom network structure with the course of longitudinal depression. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1219-26.
84. Isvoranu AM, Borsboom D, van Os J et al. A network approach to environmental impact in psychotic disorder: brief theoretical framework. *Schizophr Bull* 2016;42:870-3.
85. Wigman JTW, van Os J, Thiery E et al. Psychiatric diagnosis revisited: towards a system of staging and profiling combining nomothetic and idiographic parameters of momentary mental states. *PLoS One* 2013;8:e59559.
86. Booi SH, Wichers M, de Jonge P et al. Study protocol for a prospective cohort study examining the predictive potential of dynamic symptom networks for the onset and progression of psychosis: the Mapping Individual Routes of Risk and Resilience (Mirror) study. *BMJ Open* 2018;8:e019059.
87. Yuen HP, Mackinnon A. Performance of joint modelling of time-to-event data with time-dependent predictors: an assessment based on transition to psychosis data. *Peer J* 2016;4:e2582.
88. Yuen HP, Mackinnon A, Nelson B. A new method for analysing transition to psychosis: joint modelling of time-to-event outcome with time-dependent predictors. *Int J Methods Psychiatry Res* (in press).
89. Yuen HP, Mackinnon A, Hartmann J et al. A novel approach for developing prediction models of transition to psychosis: dynamic prediction using joint modelling. Submitted for publication.
90. Cannon TD, Yu C, Addington J et al. An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. *Am J Psychiatry* 2016;173:980-8.
91. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Development and validation of a clinically based risk calculator for the transdiagnostic prediction of psychosis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:493-500.
92. Chitty RN. Why clinicians are natural bayesians: is there a bayesian doctor in the house? *BMJ* 2005;330:1390.
93. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive designs for clinical trials. *N Engl J Med* 2016;375:65-74.

DOI:10.1002/wps.20514

Надежность и воспроизводимость психопатологических сетей

Сетевые подходы к психопатологии подразумевают, что психические расстройства порождаются взаимодействием симптомов в сетевой структуре^{1,2}. В последние несколько лет статистические методы, которые оценивают сети, были разработаны и применены ко многим расстройствам³. По мере накопления эмпирических данных возникает вопрос об их надежности и воспроизводимости. В этой статье мы оцениваем состояние исследований психопатологических сетей по трем методологическим критериям: качество модели, точность и воспроизводимость.

Качество модели. Одно из важных качеств статистического моделирования – это его способность воссоздавать «истинную» модель, которая генерирует данные, что является необходимым условием для обоснования выводов, сделанных на основе сетевых моделей. Оценить эту способность можно с помощью: а) математического анализа, который доказывает, что методика воссоздает исходную сетевую модель (например, показывая, как с ростом выборки статистическая модель сближается с истинной моделью), и б) симуляционных исследований, в которых оценивается продуктивность метода в разных обстоятельствах (например, при разных сетевых структурах, размерах выборки, заданных параметрах).

Используемые современные сетевые методики (т. е. парные марковские сети⁴) прошли проверку математическим анализом и симуляционными исследованиями^{5,6}: они эффективно воссоздают «истинную» модель, лежащую в основе собираемых данных. В целом, такие методики минимизируют ложноположительные результаты за счет статистической мощности, поэтому они скорее пропустят «истинные» сетевые связи, чем включат в расчет ложные связи^{5,6}. Таким образом, эти методики являются проверенным, консервативным инструментом для оценки психопатологических сетевых структур.

Точность и надежность. После того как исследователь, используя проверенную методологию, выявил в эмпирических данных сетевую структуру, возникает вопрос: насколько точны оценки параметров, насколько надежны полученные результаты? Например, если связь между самооценкой и суицидальными идеями видится более сильной, чем связь между суицидальными идеями и проблемами со сном, то нужно определить, достаточно ли точно проведена оценка параметров для того, чтобы делать определенные выводы. Если нет, то результат не будет воспроизводиться в другой выборке.

Точность оценки сетевых параметров может значительно варьировать в зависимости от таких факторов, как размер выборки, размер сети и структура сети. Поэтому такие факторы необходимо оценивать и фиксировать в каждом отдельном случае, анализируя статистическую точность оценки параметров (например, с помощью доверительных интервалов) и надежность модели в целом (к примеру, рассматривая сетевые структуры в подвыборках).

Недавно стала доступна специальная бесплатная методология⁴, которая позволяет исследователям фиксировать доверительные интервалы для оцениваемых параметров сети, включая их в набор полученных результатов. Эта практика была быстро освоена сообществом исследователей психопатологических сетей, которые теперь публикуют свои работы с описанием проверки их надежности. Естественно, результаты такой проверки накладывают на исследователя ограничения, пропорциональные содержа-

нию выводов, которые он делает: более сильные заявления (например: «Бессонница – это центральная точка в сети депрессии») требуют более сильных доказательств в сравнении с менее сильными утверждениями (например: «Бессонница связана с сетью депрессии»).

Воспроизводимость. Когда анализ сети подтверждает эмпирический вывод (например, определенный симптом является центральным или одна сеть связана компактнее, чем другая), следующий вопрос – можно ли воспроизвести это явление в других выборках. В идеале работа по воспроизведению должна отличаться от оригинального исследования только в тех моментах, которые считаются irrelevantными по отношению к исследуемому явлению (например, использование другой выборки, сделанной в той же популяции). Но часто остается неясным, является ли релевантной разница между оригинальным исследованием и исследованием, его воспроизводящим. Например, сложно представить, что речь идет об одной и той же сети в выборке, составленной из всех представителей сообщества, и в выборке, составленной из пациентов. В таких случаях исследуется не только воспроизводимость исследования, но и возможность обобщить его выводы. Следовательно, если возникают противоречивые результаты, это может быть вызвано либо тем, что описываемое явление нестабильно или иллюзорно (т. е. исследование невоспроизводимо), либо тем, что между исследованиями есть существенные различия (т. е. выводы оригинального исследования неприменимы к контексту нового исследования). Напротив, если эмпирический феномен описывается в разных исследованиях без противоречий, это говорит о том, что выводы исследований воспроизводимы и могут быть обобщены⁷.

Несколько недавних исследований были посвящены воспроизводимости сетей. Создается впечатление, что сетевые структуры могут быть хорошо воспроизведены и обобщены. Например, сети симптомов большого депрессивного расстройства и генерализованного тревожного расстройства почти идентичны в США и в Австралии; сети посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) схожи в разных популяциях и в группах с разными источниками травматического опыта; сети большого депрессивного расстройства не зависят от факторов среды и наследственности (например, от возраста начала болезни)^{7,8}.

Хотя сетевые структуры могут быть воспроизведены и обобщены, детальные выводы на их основе варьируют в разных исследованиях. Так, в сетях ПТСР центральные точки могут быть разными, а разница в плотности связей в сетях большого депрессивного расстройства у достигших ремиссии и при сохраняющейся депрессии у взрослых не была полностью воспроизведена в выборке с подростками⁸. Дальнейшие исследования должны прояснить, связаны ли такие противоречия с невозможностью воспроизведения или невозможностью обобщения с переносом в другой контекст.

Итак, качество методик анализа сетей – высокое, а точность и надежность исследований сетей теперь можно адекватно оценить с помощью доступных методологических инструментов. Развивающиеся исследования воспроизводимости показывают, что структура сетей, как правило, одинакова во всех исследованиях, в то время как выводы, основанные на этих структурах (например, о центральной роли того или иного симптома), иногда бывают неоднозначными.

Анализ сетей – это многообещающий подход, способный привести к значительному продвижению вперед в изучении и лечении психических расстройств⁹, однако исследователям нужно с осторожностью делать выводы о причинно-следственных связях, основываясь на анализе сетей, поскольку причинно-следственные связи в моделях остаются неизученными. Оценка надежности и воспроизводимости – это важный шаг, на котором следует сконцентрировать исследовательские усилия в ближайшие годы.

**Denny Borsboom¹, Donald J. Robinaugh¹,
The Psychosystems Group¹, Mijke Rhemtulla²,
Angelique O.J. Cramer³**

¹Department of Psychology, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands;

²Department of Psychology, University of California, Davis, CA, USA; ³Department of Methodology and Statistics, Tilburg University, Tilburg, The Netherlands

The Psychosystems Group includes Sacha Epskamp, Eiko I. Fried,

Lourens J. Waldorp, Claudia D. van Borkulo, and Han L.J. van der Maas.

Перевод: Филиппов Д.С. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Чумаков Е.М. (Санкт-Петербург)

(World Psychiatry 2018;17(2):143-144)

Библиография

1. Borsboom D. World Psychiatry 2017;16:5-13.
2. Cramer AOJ, van Borkulo CD, Giltay EJ et al. PLoS One 2016;11:e0167490.
3. Fried EI, van Borkulo CD, Cramer AOJ et al. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2017;52:1-10.
4. Epskamp S, Borsboom D, Fried EI. Behav Res Methods 2018;50:195-212.
5. Buhlmann P, van de Geer S. Statistics for high-dimensional data: methods, theory and applications. Berlin: Springer, 2011.
6. Van Borkulo CD, Borsboom D, Epskamp S et al. Sci Rep 2014;4:5918.
7. Borsboom D, Fried EI, Epskamp S et al. J Abnorm Psychol 2017;126:989-99.
8. Fried EI. <http://psych-networks.com/7-new-papers-network-replicability/>.
9. McNally RJ. Behav Res Ther 2016;86:95-104.

DOI:10.1002/wps.20515

Ускоренное биологическое старение при тяжелых психических расстройствах

Даже после усиления контроля над суицидами люди с тяжелыми психическими расстройствами (ТПР) умирают в среднем в более раннем возрасте¹. У них также повышен риск развития соматических болезней, обычно появляющихся в пожилом возрасте, таких как сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, иммунные нарушения и деменция¹.

К многофакторным причинам этого явления относятся генетическая предрасположенность, биологические изменения, вызванные неблагоприятными условиями в детстве, и факторы, связанные с образом жизни. Образ жизни очевидно важен, но он не может полностью объяснить повышенные смертность и заболеваемость у лиц с ТПР, и вследствие этого «ускоренное биологическое старение» все чаще рассматривается как неотъемлемый фактор ТПР, по крайней мере в некоторых случаях^{2,3}.

В той степени, насколько верна эта гипотеза, границы патофизиологии этих болезней расширяются, а сами болезни теперь следует рассматривать не в рамках исключительно «психических расстройств» или болезней мозга, но как мультисистемные болезни всего тела (или, по крайней мере, как болезни с существенной соматической коморбидностью), в которых психиатрическая составляющая является лишь наиболее очевидной патологией³. Понимание медиаторов такого потенциального ускорения старения должно расширить профилактические и терапевтические возможности для улучшения физического и психического здоровья у лиц с данной патологией.

Концепция ускоренного биологического старения при ТПР подтверждается сообщениями об изменении таких биомаркеров старения, как длина теломер лейкоцитов² и эпигенетический возраст⁴. Но на данный момент эти биомаркеры недостаточно изучены, и остаются нерешенными несколько вопросов: а) эти маркеры говорят о старении *per se* или о наличии факторов, способствующих старению? б) между этими маркерами и ТПР существует причинно-следственная связь или только лишь корреляция? в) ускоренное старение характерно для конкретных психических заболеваний или для происходящих физиологических изменений, не зависящих от границ психиатрических диагнозов? г) разные биомаркеры старения говорят об одном и том же

процессе или о разных? В этой статье я даю краткий обзор последних данных, касающихся этих вопросов.

Длина теломер лейкоцитов и эпигенетический возраст в значительной степени характеризуют хронологический возраст с коэффициентом корреляции от $-0,38$ до $-0,51$ (для длины теломер) и $0,96$ (для эпигенетического возраста). Оба маркера имеют сильное прогностическое значение для заболеваемости и смертности, укрепляя мнение о том, что они являются измеряемыми маркерами процесса старения и его темпа. Однако длина теломер лейкоцитов и эпигенетический возраст – это независимые прогностические факторы старения и риска смерти⁵. Следовательно, в то время как оба они измеряют процессы, которые развиваются со старением или связаны со старением, конкретные процессы различны, и лежащие в их основе медиаторы, вероятно, также различаются.

Уменьшение длины теломер может происходить из-за воспаления, окислительного стресса, гормонов стресса и других факторов^{2,3}. Как таковое уменьшение длины теломер может сигнализировать о нарастающем влиянии токсичного клеточного окружения, а не о процессе старения. В действительности существует обратная корреляция между длиной теломер лейкоцитов и воспалением, а также окислительным стрессом^{2,3}. Другим важным фактором, определяющим уменьшение длины теломер, является история митоза клетки, поскольку теломеры не реплицируются полностью после каждого деления клетки, если не действует внутриклеточный фермент теломеразы.

Когда клетки достигают критически короткой длины теломеры, они могут подвергаться репликативному старению, апоптозу, геномной нестабильности или онкогенной трансформации². Это становится проблемой для тканей, в которых митоз необходим для замены клеток, например для гематопоетических стволовых клеток и – что связано с психиатрией – нейрональных стволовых клеток в зубчатой извилине гиппокампа. Немаловажно (в особенности для профилактики), что стресс в начале жизни, даже в утробе матери, ассоциируется с уменьшением длины теломер лейкоцитов у новорожденных и взрослых.

Теломеры при ТПР могут прогрессивно укорачиваться по мере хронизации болезни и/или усиления ее тяжести, но, что

интересно, даже у девушек, никогда не болевших депрессией, но имеющих высокий генетический риск развития депрессии, теломеры короче, чем у девушек с низким генетическим риском, что предполагает наличие генетической (или эпигенетической) связи с укорочением теломер даже до начала болезни. Возможно, короткие теломеры являются фактором риска развития определенных ТПП.

Теломераза характеризуется нестандартным действием, не связанным с длиной теломер, и может обладать прямым антивозрастным, нейротрофическим и антидепрессивным эффектом⁷. В наши дни только начинаются исследования, которые должны прояснить, обеспечивает ли активация теломеразы такие преимущества у людей или опосредует терапевтические эффекты некоторых психотропных препаратов⁸.

Эпигенетический возраст – это более новый кандидат на звание маркера процесса старения, привлечший внимание после сделанного Horvath⁴ открытия «эпигенетических часов», отслеживающих хронологический возраст людей и предсказывающих смертность от разных причин. Работа этих «часов» основана на возрастных изменениях в метилировании 5'-С-фосфат-Г-3' (СрG) сайтов в определенных локусах ДНК. Будучи в основном запрограммированным, метилирование этих сайтов также подвержено влиянию факторов среды.

В отношении эпигенетического возраста при ТПП был проведен значительно меньший объем работы в сравнении с длиной теломер лейкоцитов, и результаты исследования не лишены противоречий. Но, так же как и в случае с укорочением теломер, эпигенетический возраст очевидно зависит от переживаемого стресса, включая даже пренатальный период, что может быть связано с влиянием глюкокортикоидов на метилирование⁹.

Другие субклеточные биомаркеры, хоть и не являющиеся биомаркерами старения (в том числе митохондрии), но имеющие отношение к процессу старения, находятся под воздействием глюкокортикоидов, связаны с длиной теломер и теломеразой и, скорее всего, изменены при ТПП. Митохондриальная патология может быть оценена по митохондриальным мутациям, недостаточному производству энергии, увеличению производства активных форм кислорода и изменению количества копий митохондриальной ДНК. Активно изучаемая при соматических болезнях характеристика митохондрий при ТПП только начинает исследоваться, и некоторые результаты противоречат друг другу. Активно исследуется также связь митохондрий, эпигенетического возраста и длины теломер лейкоцитов¹⁰.

Таким образом, представление о психических болезнях меняется, и в дополнение к нейротрансмиттерам акцент сме-

щается на субклеточные компоненты и процессы. Все или почти все упомянутые биомаркеры не обладают диагностической специфичностью и, скорее, могут быть специфичными для конкретных биохимических нарушений (например, глюкокортикоиды, воспаление, окислительный стресс), которые способствуют появлению психических заболеваний. Исследования подобного рода укрепляют представление о том, что чисто феноменологические диагнозы скрывают биологические основы психиатрической патологии.

Биомаркеры, обсужденные в статье, обычно изучаются в лейкоцитах периферической крови или в слюне. Хотя связь между этими периферическими маркерами и маркерами мозга не определена, они, вероятно, могут способствовать возникновению как соматической, так и психиатрической патологии.

Ключевой областью исследований является определение того, можно ли с помощью лечения замедлить биологическое старение при ТПП. Когда психиатры и другие врачи будут видеть в психической болезни болезнь всего тела, акцент сместится от особенностей поведения к системным, затрагивающим все тело патологиям, а персонализированная медицина будет прицельно заниматься конкретными биологическими показателями.

Owen M. Wolkowitz

University of California San Francisco School of Medicine, San Francisco, CA, USA

Перевод: Филиппов Д.С. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Чумаков Е.М. (Санкт-Петербург)
(World Psychiatry 2018;17(2):144-145)

Библиография

1. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. World Psychiatry 2017;16:30-40.
2. Lindqvist D, Epel ES, Mellon SH et al. Neurosci Biobehav Rev 2015;55:333-64.
3. Wolkowitz OM, Reus VI, Mellon SH. Dialogues Clin Neurosci 2011;13:25-39.
4. Horvath S. Genome Biol 2013;14:R115.
5. Marioni RE, Harris SE, Shah S et al. Int J Epidemiol 2018;47:356.
6. Gotlib IH, LeMoult J, Colich NL et al. Mol Psychiatry 2015;20:615-20.
7. Jaskelioff M, Muller FL, Paik JH et al. Nature 2011;469:102-6.
8. Bersani FS, Lindqvist D, Mellon SH et al. Drug Discov Today 2015;20:1305-9.
9. Zannas AS, Arloth J, Carrillo-Roa T et al. Genome Biol 2015;16:266.
10. Picard M. J Aging Res 2011;2011:814096.

DOI:10.1002/wps.20546

Эвтаназия в психиатрии

Эвтаназия (physician-assisted death, PAD; термин, охватывающий как назначение, так и применение лекарств для прекращения жизни пациентов) возникла как ответ на тяжелейшие физические страдания множества людей, страдающих такими смертельными заболеваниями, как рак. Учтивая, что жизнь этих людей в любом случае скоро закончится, возможность позволить им избежать боли в последние дни рассматривалась как обязанность врача облегчить страдания. Приняв во внимание подобные аргументы, как минимум шесть стран и пять штатов США узаконили эвтаназию в той или иной форме¹. Однако Бельгия, Нидерланды и Люксембург сделали еще один шаг в этом вопросе, отказавшись считать обязательным наличие смертельного заболевания, тем самым позволяя лицам с психическими расстройствами воспользоваться помощью специалиста для прекращения своей жизни; этот же вопрос сейчас рассматривается в Канаде^{1,2}.

Сторонники эвтаназии при психических расстройствах утверждают, что отказ в доступе к облегчению страданий лицам с такими состояниями является дискриминационным, демонстрируя отказ признать реальность боли, связанной с депрессией, хроническими психотическими расстройствами и другими душевными заболеваниями³. В Бельгии и Нидерландах были созданы клиники для упрощения доступа к эвтаназии, и частота применения данной процедуры увеличивается. Самые последние данные из Нидерландов (с 2015 г.) показывают, что примерно 4,5% всех смертей связаны с использованием эвтаназии, при этом психические расстройства составляют 3% от общего числа⁴. В Бельгии наблюдается аналогичный процент смертей от эвтаназии среди людей, чьи страдания связаны в первую очередь с психическими расстройствами².

В свете растущего применения эвтаназии по показаниям, связанным с психическими расстройствами, следует задуматься

маться о том, почему другие ведомства могут быть насторожены в отношении этой тенденции. Несмотря на то что сторонники применения эвтаназии в психиатрии часто рассматривают терапевтически резистентную депрессию как пример расстройства, при котором может быть показана эвтаназия, все же представляется очевидным, что эвтаназия применяется и при многих других заболеваниях. Исследование Kim и соавт.⁵, основанное на выборке из 66 отчетов, поданных в голландскую организацию, курирующую использование эвтаназии, показало, что 49 случаев ее применения были связаны с депрессией, но в шести из них также было зарегистрировано злоупотребление психоактивными веществами, в четырех – нейрокогнитивные нарушения и в двух – расстройство аутистического спектра. При рассмотрении документов 100 человек, подавших запрос на эвтаназию в Бельгии⁶, выяснилось, что 90% пациентов имели множественные психические расстройства, в том числе 58% страдали аффективными расстройствами, по крайней мере 12% – синдромом Аспергера, 10% – расстройствами пищевого поведения и 7% – диссоциативными расстройствами.

Как в голландском, так и в бельгийском исследованиях сообщалось, что около половины пациентов, подавших запрос на эвтаназию, имели расстройство личности (в том числе 27% лиц с пограничным расстройством личности в Бельгии). Наличие у значительной части пациентов коморбидных расстройств личности, зачастую обуславливающих сильные реакции на стресс, особенно на межличностный конфликт, вызывает вопрос о том, не могут ли эти люди искать спасение в эвтаназии импульсивно, реагируя таким образом на социальный дистресс и разочарование? Действительно, в Голландии 56% случаев таких обращений были связаны с социальной изоляцией или одиночеством⁵. К тому же в недавнем бельгийском исследовании одного из ведущих сторонников применения эвтаназии в психиатрии, где анализировались причины запроса на эвтаназию у 26 пациентов, сообщалось о частых упоминаниях ими социальной изоляции, межличностных конфликтов и социально-экономических проблем – всего того, что потенциально исправимо и обычно не считается веским основанием для ухода из жизни².

Трудности в применении основных критериев для эвтаназии при психических расстройствах могут приводить к ее использованию в спорных случаях⁸. Например, в законодательстве Бельгии указано, что необходимо, чтобы у лиц, которым будет проведена эвтаназия, были диагностированы «невыносимые и не поддающиеся лечению» расстройства⁶. Сложно определить объективно, насколько «невыносимым» является состояние, однако альтернатив, кроме как прислушаться к субъективной оценке пациента, особо не наблюдается. Впрочем, депрессия и другие психические расстройства часто связаны с безнадежностью и беспомощностью, что усиливает субъективное переживание стресса. Таким образом, сама непереносимость страдания может больше относиться к симптомам основного расстройства, чем отражать независимое суждение пациента. В любом случае, данный критерий не дает реального основания, на базе которого психиатр может судить о целесообразности запроса на эвтаназию. Следовательно, основная часть работы по определению соответствия пациента критериям приемлемости эвтаназии должна осуществляться на основе признания психического расстройства «не поддающимся лечению» (или, как это звучит в законодательстве Нидерландов, «при отсутствии возможности улучшения»). Лишь небольшая часть пациентов испробует все возможные фармакологические, психотерапевтические и другие способы лечения (например, электросудорожную терапию) и всегда трудно судить о том, сможет ли помочь какой-то еще не испробованный ими метод лечения. Тем не менее законы об эвтаназии в основном предусматривают,

что для определения эффективности лечения пациентов, запрашивающих ее, следует рассматривать те методы лечения, на которые сами пациенты дали согласие. Таким образом, неизлечимость болезни также становится субъективной оценкой, сделанной запрашивающим эвтаназию человеком, который – возможно, в состоянии депрессивной безнадежности – может легко прийти к выводу, что ему ничто не поможет и, таким образом, ни один из неиспробованных способов не приемлем.

Несмотря на то что для запроса на эвтаназию пациенты должны быть хорошо осведомлены, даже самым квалифицированным специалистам в психиатрии может быть сложно определить степень, в которой пациент оценивает свое состояние независимо от самого психического расстройства. Это особенно верно для депрессии, при которой желание уйти из жизни – типичное проявление расстройства. За исключением ярчайшего психоза, случаи которого на сегодняшний день едва представлены, требование к компетенции пациента способно обеспечить лишь незначительное ограничение в применении эвтаназии в психиатрии.

Ведомствам, принимающим решение о применении эвтаназии при психических расстройствах, хотелось бы порекомендовать более тщательно анализировать возможные последствия ее легализации. Психиатры и другие специалисты могут воспринимать законы об эвтаназии как «разрешение» на отказ от лечения сложных случаев. Вероятно, мы увидим разочарованных психиатров и семьи пациентов, которые, находясь в стрессовой ситуации, предлагают сложным пациентам эвтаназию как единственный способ разрешения проблем. Также беспокоит то, что в условиях доступной эвтаназии сообщение пациенту о том, что «есть безнадежные психиатрические состояния, и у Вас, возможно, такое», может звучать как предложение прибегнуть к эвтаназии. Наконец, нельзя игнорировать соблазн для стран с ненадлежащими системами психиатрической помощи рассматривать применение эвтаназии в качестве замены инвестиций в должное лечение, особенно в сложных случаях.

В целом, похоже, что имеются достаточные основания сделать вывод о том, что принятие эвтаназии в психиатрии с большей вероятностью принесет больше вреда, чем пользы, что отражено в позиции Американской психиатрической ассоциации: «Психиатр не должен назначать или применять какие-либо методы по отношению к не неизлечимо больному человеку с целью причинения ему смерти»⁹.

Paul S. Appelbaum

Department of Psychiatry, Columbia University, and New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA.

Перевод: Пикирениа Л.Ю. (Минск), Пикирениа В.И. (Минск)

Редактура: к.м.н. Дорофейкова М.В. (Санкт-Петербург)

(World Psychiatry 2018;17(2):145-146)

Библиография

1. Appelbaum PS. Psychiatr Serv 2017;68:315-7.
2. Verhofstadt M, Thienpont L, Peters GY. Br J Psychiatry 2017;211:238-45.
3. Schuklenk U, van de Vathorst S. J Med Ethics 2015;41:577-83.
4. Van der Heide A, van Delden JJM, Onwuteaka-Philipsen BD. N Engl J Med 2017;377:492-4.
5. Kim SYH, De Vries RG, Peteet JR. JAMA Psychiatry 2016;73:362-8.
6. Thienpont L, Verhofstadt M, Van Loon T et al. BMJ Open 2015;5:e007454.
7. Miller FG, Appelbaum PS. N Engl J Med 2018;378:883-5.
8. Aviv R. The death treatment: when should people with a non-terminal illness be helped to die? The New Yorker, June 22, 2015.
9. American Psychiatric Association. Position statement on medical euthanasia. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/search-directories-databases/policy-finder?g=0cad609b-9bbe-4482-a945-21d1a7bb5dd3%26Page=3>.

DOI:10.1002/wps.20548

Появление эмпирической литературы по психопатологии и терроризму

Нынешний статус эмпирических знаний о взаимосвязи между психопатологией и насильственной радикализацией, несомненно, улучшился со времени начала проведения исследований.

В 70-х и 80-х годах прошлого века работа была сосредоточена на личностных чертах и расстройствах, особенно тех трех, которые относились к кластеру В в DSM: пограничному, нарциссическому и антисоциальному. Слабый дизайн исследования и недостаток валидных эмпирических данных полностью нивелировали аргументы в пользу такой связи. Различные исследования, поддерживающие психопатические и личностные предпосылки, проводились в отсутствие строгих клинических диагностических процедур. Вместо этого они основывались на автобиографиях, биографиях, исследовании случаев со слов других людей, интервью в СМИ и недочетах фактической эмпирической работы.

В отсутствие строгих клинических и эмпирических процедур возникает упрощенное понимание явления, когда террористы характеризуются как страдающие от какого-либо психического расстройства исключительно по характеру поведения при нападении, игнорируются очень сложные неврологические, психологические и социологические процессы, при которых субъекты становятся десенсибилизированными к насилию и впоследствии страдают от психологических последствий своей террористической деятельности.

Несмотря на эти методологические проблемы, привлекательность таких взглядов остается заметной в литературе 70-х и 80-х годов. Например, в исследованиях по-прежнему выдвигалась гипотеза о том, что террористы руководствуются завистью, стремлением к наказанию и возмездию, а также отсутствием эмпатии¹.

Следуя направлениям в более широких психиатрических исследованиях, изучение образа террориста в последнее время также стало более дезагрегированным, а эмпирический анализ сфокусировался на определенных террористических подгруппах (например, террористы-одиночки, боевики), а не на совокупном образе (т. е. образе террориста в целом). Такие исследования определяют среднюю точку между первоначальными атрибутивными исследованиями, связанными с поиском причинно-следственной связи в психопатологии, и социальными интерпретациями, которые не учитывают психопатологическую составляющую.

Эти исследования нашли доказательства наличия психических и личностных расстройств с различной степенью методологической верности. Некоторые просто сообщают о совокупных показателях распространенности диагнозов психического расстройства. Другие разделяют между собой психические расстройства и сравнивают их с уровнем социальной составляющей. В одном из исследований 140 голландских иностранных бойцов и тех, кто желал таковыми стать, было установлено, что у 6% из них были диагностированы психические расстройства. К ним относились психотические, нарциссические расстройства, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, шизофрения, аутистические и посттравматические стрессовые расстройства. Кроме того, у 20% были выявлены признаки других не диагностированных психических расстройств².

В ходе исследования 153 террористов-одиночек были также отмечены разнообразные расстройства, в том числе последствия травм головного мозга, зависимость от психоактивных веществ, шизофрения, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, психотическое расстройство, депрессия, биполярное расстройство, неуточненное тревожное расстройство, диссоциативное расстрой-

ство, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, неуточненное расстройство сна, неуточненное расстройство личности и расстройства аутистического спектра. Авторы отметили, что шизофрения, бредовые расстройства и расстройства аутистического спектра в данной группе были представлены больше, чем у всего населения в целом³.

В других исследованиях изучаются статистические связи между распространенностью расстройства, конкретным поведением и накопленным опытом. Одно из исследований показало, что террористы-одиночки с психическим расстройством с большей вероятностью проявляют агрессивные желания, стремятся оправдать/объяснить свои предполагаемые действия, закупают оружие, готовятся, атакуют, убивают и вредят, дискриминируют своих жертв и выступают за привлечение их к ответственности⁴.

Изучение связи психопатологии и терроризма традиционно фокусировалось на тех, кто осуществлял насилие или, по крайней мере, пытался его осуществить. В последнее время стало расти число исследований, которые вместо этого сосредотачиваются на людях, имеющих косвенную связь с террористами. Эти исследования еще раз подчеркивают важность изучения личности наряду с рядом других личностных, ситуационных и оценочных показателей.

Исследование, проведенное на 52 подростках в Газе, продемонстрировало, что депрессивные симптомы были характерны для сторонников так называемой «религиозно-политической агрессии»⁵. В одном из исследований была разработана шкала радикализации, в которой содержалось 16 вопросов, касающихся склонностей к насильственному протесту и терроризму. Среди 608 участников из Великобритании наиболее склонные к радикализации достоверно чаще отмечали у себя депрессию и рассматривали религию как важную составляющую. Осуждение насильственных протестов и терроризма было связано с большим количеством социальных контактов, меньшим социальным капиталом и невозможностью работать из-за ведения домашнего хозяйства или инвалидности. Достоверных различий в выраженности общих показателей тревожности не было⁶.

В европейское исследование, в котором применялась шкала оценки экстремистского отношения, вошли 1288 подростков из Швейцарии. Стресс (который включал личностные стрессовые факторы, негативный жизненный опыт и предыдущее пребывание в психиатрической больнице) был связан с достоверно более высокой поддержкой насильственного экстремизма, хотя этот эффект в значительной степени снижался, когда в анализ включались другие социальные и индивидуальные переменные. Те, у кого наблюдались плохие способности справляться с трудностями, были значительно более склонны поддерживать насильственный экстремизм. А вот наличие низкого самоконтроля не оказывало никакого влияния на проявление насильственного экстремизма⁷.

Вышеприведенные исследования имеют ценность, поскольку они выявляют расстройства и симптомы, которые часто возникают вместе с определенными переживаниями. Тем не менее «необходимы более детализированные исследования для дальнейшего уточнения характера и роли (если таковые имеются) проблем психического здоровья в развитии склонности к насильственной деятельности»⁸. Во многих случаях активные симптомы присутствуют, но они могут быть совершенно ни с чем не связаны. Кроме того, даже те симптомы расстройств, которые связаны с повышенным риском насилия (например, употребление психоак-

тивных веществ и активный психоз), могут так никогда и не привести к акту насилия, пока они не войдут в взаимодействие с факторами окружающей среды, которые могут ему поспособствовать в качестве ситуационного триггера.

Хотя эта перспектива теоретически оправдана, путем эмпирического исследования еще предстоит определить, на каком этапе переживание психиатрических симптомов релевантно насильственной радикализации. В зависимости от обстоятельств оно может быть катализатором, тормозящим фактором, а также следствием/результатом. Чтобы закрыть этот пробел в знаниях и отойти от необоснованных причинно-следственных предположений, исследования должны быть направлены на множество показателей.

Они могут включать в себя (но не обязательно ограничиваться именно этим количеством): а) моделирование последовательности, чтобы понять момент возникновения у индивида расстройств при его интенциях к радикализации и насильственному действию; б) клинические интервью с теми, кто подвержен риску развития радикализации, а также с заключенными террористами; в) исследование того, насколько заметными были симптомы во время акта насилия и какова была их актуальность при принятии такого решения; г) исследование психологически ориентированных вмешательств, направленных на борьбу с насиль-

ственным экстремизмом; е) исследование влияния образа жизни террористов на психологическое функционирование; ф) проверка того, влияет ли присутствие психопатологии на вербовку в террористические структуры.

Emily Corner¹, Paul Gill²

¹Centre for Social Research and Methods, Australian National University, Canberra, Australia; ²Department of Security and Crime Science, University College London, London, UK

Перевод: Пикиреня Л.Ю., Пикиреня В.И. (Минск)

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

(World Psychiatry 2018;17(2):147-148)

Библиография

1. Marazziti D, Veltri A, Piccinni A. CNS Spectr (in press).
2. Weenink A. Perspect Terror 2015;9:17-32.
3. Corner E, Gill P, Mason O. Stud Conflict Terror 2016;39:560-8.
4. Corner E, Gill P. Law Hum Behav 2015;39:23-34.
5. Victoroff J, Quota S, Adelman JR et al. Aggress Behav 2010;36:219-31.
6. Bhui K, Everitt B, Jones E. PLoS One 2014;9:e105918.
7. Nivette A, Eisner M, Ribeaud D. J Res Crime Delinquency 2017;54:755-90.
8. Horgan J. The psychology of terrorism, 2nd ed. Oxon: Routledge, 2014.

DOI:10.1002/wps.20547

Каково соотношение риска и пользы длительной терапии антипсихотическими препаратами у пациентов с шизофренией?

Christoph U. Correll¹⁻⁴, Jose M. Rubio¹⁻³, John M. Kane¹⁻³

¹Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; ²Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, NY, USA; ³Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; ⁴Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charite Universitätsmedizin, Berlin, Germany

Перевод: Мурашко А.А. (Москва)

Редактура: к.м.н. Потанин С.С. (Москва)

Соотношение риска и пользы поддерживающей терапии антипсихотическими препаратами (АП) при шизофрении в долгосрочной перспективе было недавно поставлено под вопрос. В этой статье мы критически оценили литературу, посвященную долгосрочной пользе и эффективности такого лечения. Мы рассмотрели данные о нежелательных побочных эффектах, влиянии на заболеваемость и смертность, а также нейробиологические корреляты длительного применения АП. Наконец, мы изложили факторы, влияющие на соотношение риск–польза. Существуют убедительные доказательства эффективности применения АП в краткосрочной и среднесрочной перспективе после стабилизации острых психотических проявлений. Некоторое количество данных свидетельствует об изменении данного эффекта в долгосрочной перспективе. В большинстве исследований, хотя и не во всех, сообщается о снижении эффективности при длительной терапии АП. Однако результаты этих исследований противоречивы, особенно учитывая большую вероятность систематических ошибок, включая снижение со временем приверженности терапии. В то же время долгосрочные исследования, проведенные на национальных выборках, имеющих более низкий риск систематических ошибок, выявили преимущества длительной терапии АП, которая ассоциирована со сниженной смертностью среди лиц с шизофренией в сравнении с отсутствием лечения. Тем не менее длительный прием АП связан с развитием метаболических нарушений и поздней дискинезии. Последняя является очевидным клинически нежелательным нарушением функции головного мозга, наиболее вероятно – последствием длительного применения АП, преимущественно за счет возникновения гиперчувствительности дофаминовых рецепторов (других убедительных нейробиологических данных о природе данного состояния нет). Дополнительные психосоциальные вмешательства, по-видимому, необходимы для реабилитации пациентов. Однако нет данных, подтверждающих безопасность снижения доз АП на 50% и более у стабилизированных пациентов, принимающих участие в дополнительных психосоциальных вмешательствах. В заключение, критическая оценка данных показывает, что хотя длительное применение АП сопряжено с нежелательными неврологическими и метаболическими побочными эффектами, доказательства в пользу их долгосрочной эффективности, включая влияние на продолжительность жизни, превышают доказательства против, демонстрируя благоприятное соотношение пользы и риска. При этом тот факт, что небольшая часть пациентов с впервые диагностированной шизофренией не сталкиваются с рецидивами на протяжении длительных периодов, несмотря на отсутствие поддерживающего лечения АП, указывает на необходимость дальнейших исследований индивидуальных предикторов благоприятных исходов у лиц с первым психотическим эпизодом.

Ключевые слова: длительная терапия антипсихотическими препаратами, шизофрения, соотношение риск–польза, эффективность, заболеваемость, смертность, метаболические нарушения, поздняя дискинезия, психосоциальные вмешательства, нарушение приверженности терапии, гиперчувствительность дофаминовых рецепторов.

(World Psychiatry 2018;17(2):149-160)

Шизофрения – это расстройство, характеризующееся острыми эпизодами, за которым следует редукция симптомов¹. В большинстве рекомендаций указана необходимость терапии антипсихотическими препаратами (АП) как минимум в течение 1–2 лет после редукции симптомов острого эпизода²⁻⁵. Среди тех, кто прекращает прием терапии, у 75% в течение 12–18 месяцев возникает рецидив^{6,7}. Метаанализы 26–52-недельных исследований, сравнивающих АП второго поколения с плацебо в плане предотвращения рецидивов, выявили весьма хороший показатель числа пациентов, которых необходимо лечить (number need to treat – NNT), составляющий от 3 до 5^{8,9}.

Риски купирующей терапии АП, в сравнении с плацебо, в основном включали набор массы тела, метаболические нарушения, удлинение интерва-

ла Q–T, неврологические побочные эффекты и седацию¹⁰. Общепризнано, что, учитывая умеренную частоту указанных побочных эффектов и доступность стратегий для их разрешения, как и эффективность терапии в предотвращении рецидивов, АП имеют благоприятное соотношение польза–риск в течение первых 1–2 лет после острого психотического эпизода^{2-5,11}.

В клинических рекомендациях не приведены рекомендации относительно продолжения или прекращения терапии после 1–2 лет, хотя указывается на риск развития рецидива в случае прекращения терапии^{2-5,11}. Эффект от терапии АП после первых 2 лет недостаточно хорошо изучен из-за недостатка двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (РКИ)⁹.

Появляются новые данные, касающиеся действия АП в долгосрочной

перспективе, которые ставят под сомнение их необходимость¹²⁻¹⁵. Долгосрочные исследования действия антипсихотиков на животных¹⁶, наблюдательные исследования^{14,15} и исследования по прекращению терапии¹³ цитируются некоторыми авторами, которые утверждают, что АП не влияют на исход в долгосрочной перспективе и что более вероятны ятрогенные нежелательные последствия длительной терапии АП¹⁷. Другие считают, что данных, подтверждающих ятрогенные эффекты, недостаточно¹⁸. Такая дискуссия и неопределенность в интерпретации долгосрочных исследований с присущей им субъективностью^{12,19} приводят к неоднозначности рекомендаций для клиницистов.

В данной работе мы анализируем литературу, касающуюся потенциальных рисков и пользы длительной тера-

пии АП, резюмируя доказательства эффективности, переносимости, соматической заболеваемости и функциональных и структурных изменений головного мозга, связанных с терапией. Кроме того, мы оцениваем роль сопутствующих методов для оптимизации соотношения польза–риск.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Чем больше длительность исследования, тем более вероятно, что систематические ошибки накопятся со временем и исказят результаты. Измерения, как правило, имеют в приоритете осуществимость в ущерб достоверности; исследуемые вмешательства менее контролируемы вследствие большего влияния факторов окружающей среды; возникает большая вероятность систематического или неслучайного исключения пациентов из исследования.

Следовательно, при интерпретации результатов необходимо учитывать, как каждый из указанных факторов влияет на исследование. Также необходимо учитывать данные литературы, а не обобщаемые исследования. Мы обобщаем доступные данные, разделяя их по разным методологическим подходам, так как каждый из них имеет свои преимущества и недостатки^{20–22}.

Исследования приверженности терапии и пролонгированных инъекционных антипсихотических препаратов

Чем больше длительность лечения, тем выше вероятность недостаточной приверженности терапии^{9,23,24}. Данные административных исков в США свидетельствуют о том, что в клинической практике пациенты следуют назначениям в среднем на 40–60%²⁵. Исследования приверженности терапии показывают, что низкая комплаентность в среднесрочной перспективе оценивается в интервале от 11,6% на основании самоотчетов до 58,4% в исследованиях, оценивающих концентрацию в сыворотке²³. В дополнение к высокому уровню недостаточной комплаентности нам не хватает надежных способов ее оценки²⁶.

В систематическом обзоре и метаанализе лонгитудинальных исследований рецидивов и их факторов риска у стабильных пациентов после первого психотического эпизода, некомплаентность была важнейшим предиктором среди 20 переменных в 7 долгосрочных исследованиях, повышая риск рецидива на 400%²⁷. В другом исследовании пациенты, не принимавшие терапию больше месяца за

18-месячный период наблюдения, имели в 5 раз больший риск развития рецидива, чем принимавшие терапию²⁸.

Низкая комплаентность также объясняла до 36% случаев влияния каннабиса на число рецидивов²⁹. Лица с субоптимальной приверженностью терапии имели больший индекс массы тела и с меньшей вероятностью проживали отдельно в сравнении с пациентами продолжавшими регулярный прием АП более 18 месяцев. Значение этих факторов оценивалось в диапазоне от небольшого до умеренного, с 2% увеличением риска некомплаентности за каждую единицу увеличения индекса массы тела и с 25% увеличением шансов полной приверженности терапии у лиц, проживающих самостоятельно. В данном исследовании другие нежелательные исходы не продемонстрировали ассоциаций с уровнем приверженности³⁰.

Что касается пролонгированных инъекционных препаратов, здесь также имеются важные данные. Сравнение пролонгированных инъекционных и оральных форм препаратов в РКИ не выявило различий в плане профилактики рецидивов в среднесрочной перспективе после стабилизации состояния³¹. Данный факт не удивителен, так как в контрольные группы приема оральных форм препаратов в данных РКИ включались пациенты с большей приверженностью терапии и более низкой тяжестью заболевания. Нарушения комплаентности не различались в 10 включенных в метаанализ исследованиях, в которых оценивалась приверженность терапии ($p=0,27$)³¹.

Когда данный вопрос был поставлен в метаанализе зеркальных исследований, где каждый участник играет роль своего собственного контроля, терапия пролонгированными инъекционными формами в сравнении с пероральным приемом АП была ассоциирована с достоверным снижением риска следующей госпитализации на 57% и снижением на 62% риска повторных госпитализаций³². Более того, в двух исследованиях было подтверждено, что смена формы препарата у конкретного пациента (например, с пролонгированной инъекционной на пероральную) была ассоциирована с худшими исходами для перорального приема^{33,34}.

Большая эффективность пролонгированных инъекционных форм, выявленная в зеркальных исследованиях, была подтверждена в метаанализе когортных исследований, где было выявлено снижение числа госпитализаций на 15% (14 исследований; 60 260 человеко-лет), несмотря на большую тяжесть заболевания в группах, полу-

чавших инъекционные формы препаратов, по сравнению с группами, получавшими пероральные формы АП ($p=0,014$)³⁵. Результаты были особенно яркими в Скандинавских странах, где существует возможность оценивать всю выборку пациентов в данной стране. В финской национальной когорте риск повторной госпитализации у лиц, получавших пролонгированные инъекционные препараты после первой госпитализации с шизофреническим эпизодом, составлял одну треть от пациентов, получавших пероральные формы тех же АП³⁶. Схожие результаты были получены в шведском когортном исследовании во всех периодах заболевания на протяжении в среднем 6,9 года. Шестью из восьми лучших вариантов монотерапии АП, которые были достоверно эффективнее по риску повторной госпитализации в сравнении с отсутствием терапии (отношение рисков, $HR=0,51–0,64$), были пролонгированные инъекционные препараты (и два пероральных АП: клозапин и оланзапин)³⁷.

В метаанализе, в котором оценивались побочные эффекты пролонгированных инъекционных препаратов с аналогичными пероральными формами, среди 16 РКИ со средней продолжительностью в 1 год указанные формы не различались по 115 (96,6%) из 119 приведенных побочных эффектов³⁸. Для пролонгированных инъекционных форм были более характерны акинезия, изменения уровней липопротеинов низкой плотности и тревога, а для пероральных форм – гиперпролактинемия. Более того, не было выявлено различий между группами в том, что касается прекращения терапии вследствие побочных эффектов или смертности³⁸. Однако небольшое известно о разнице в побочных эффектах после первого года терапии.

В целом, основным преимуществом пролонгированных инъекционных препаратов над пероральными формами является более низкий риск некомплаентности, учитывая выявленную взаимосвязь субоптимальной приверженности терапии в долгосрочной перспективе с большим риском рецидива^{27,39}, в то время как разница в побочных эффектах в пределах одного года терапии незначительна.

Плацебо-контролируемые исследования поддерживающей терапии антипсихотическими препаратами

Методологически плацебо-контролируемые РКИ поддерживающей терапии имеют преимущество в уменьшении систематических различий между группами только в сред-

срочных временных рамках (т. е. 1–3 года после стабилизации), и их результаты предполагают полноценную длительную приверженность терапии (которая, как известно, уменьшается со временем²⁴). Снижение комплаентности в РКИ может приводить к меньшему размеру эффекта в исследованиях большей длительности.

В метаанализе 65 плацебо-контролируемых РКИ поддерживающей терапии установили NNT, равное трем, с преимуществом АП над плацебо в отношении предотвращения рецидива, но терапевтические эффекты имели тенденцию к уменьшению с увеличением длительности исследования⁹. Соотношение пациентов, оставшихся без улучшений, и пациентов с ухудшением было ниже при применении АП, однако эта разница уменьшалась со временем и была незначительна в долгосрочных исследованиях.

В поддержку гипотезы, что снижение приверженности терапии может снизить эффективность поддерживающей терапии АП, авторы выявили значительно большую эффективность в предотвращении рецидивов ($p=0,03$) в исследованиях, сравнивающих пролонгированные инъекционные препараты с плацебо ($HR=0,31$), по сравнению с исследованиями, где оральные формы сравнивались с плацебо ($HR=0,46$). В исследованиях пролонгированных препаратов нарушение приема препаратов могло быть выявлено, и пациенты, нарушавшие регулярный прием АП, исключались из анализа⁹.

Число пациентов с как минимум одним побочным эффектом не различалось между группами АП и плацебо и не увеличивалось со временем для лиц, принимающих АП. Не наблюдалось различий по седативному действию, хотя прибавка массы тела и не менее чем одно двигательное нарушение были значительно чаще при терапии АП⁹.

Долгосрочные когортные исследования

Несколько плацебо-контролируемых РКИ АП продолжались больше 3 лет, длительность большинства исследований составляла не более 1 года⁹. Большинство данных вне этого периода получены из нерандомизированных неконтролируемых когортных и реестровых исследований. Их преимущество в предоставлении долгосрочных данных в том, что не требуется согласия на участие и высокой репрезентативности относительно общей популяции. Однако, учитывая недостаток рандомизации и контроля вмешательства, подгруппы подвержены различным видам ошибок

в выделении, а результаты носят предвзятый характер.

В нерандомизированных когортных исследованиях часто сообщается, что в дальнейшем лица, принимающие АП, имеют такую же или большую тяжесть заболевания, чем те, кто не принимает АП. Например, в когорте графства Саффолк за 20-летний период наблюдения клиническое ухудшение выявлено у 175 пациентов с шизофренией⁴⁰. Ухудшение обнаруживалось несмотря на высокие и постоянный уровень назначения АП (86,9% в начале и 81,8% 20 лет спустя), и применение АП было ассоциировано с худшими показателями шкал Global Assessment of Functioning (GAF) и более выраженными негативными симптомами, но более низким уровнем дезорганизации и возбуждения⁴⁰. В чикагской когорте, исследовавшей 70 пациентов с шизофренией с начала заболевания и на протяжении 20 лет, у 8% из 15 нелеченых лиц отмечалось наличие некоторых психотических симптомов против 68% из 25 пациентов, находящихся на длительной терапии АП¹⁴. В исследовании Northern Finland 1966 Birth Cohort пациентов наблюдали более 20 лет, и те, кто не принимал АП, чаще находились в ремиссии, в то время как различий по частоте ремиссий в группах терапии не было выявлено^{41,42}. Также в когортном исследовании OPUS в Дании было выявлено, что из 90% пациентов, не имевших устойчивой ремиссии за последние 10 лет после первого эпизода, большинство получали АП^{43,44}.

Впрочем, в указанных нерандомизированных неконтролируемых исследованиях не известна степень приверженности терапии и существует риск смешения по показателям и обратной причинно-следственной связи в том, что большая тяжесть расстройства может быть причиной продолжения терапии АП, а не наоборот. Любопытно, что иные результаты показало ретроспективное когортное исследование пациентов с шизофренией, у которых доступ к терапии АП был ограничен. В когорте из провинциальной части Китая состояние пациентов, получавших АП, через 14 лет было значительно лучше, чем тех, у кого не было возможности получать терапию⁴⁵.

Таким образом, несмотря на то что в нескольких когортных исследованиях преобладает картина более плохих исходов в группах, получавших терапию, интерпретация результатов затруднена и нельзя исключить обратную причинно-следственную связь.

С другой стороны, результаты, полученные на крупных национальных выборках, проанализированные

статистическими методами для корректировки исходных значений, подтверждают мнение о том, что отказ от лечения и госпитализации³⁷, а также риск смертельного исхода от суицида^{46,47} значительно выше среди пациентов, не получающих терапию АП.

Исследования по снижению доз и прекращению терапии

В исследованиях по снижению доз и прекращению терапии (СДПТ) оцениваются исходы указанных терапевтических тактик в сравнении с долгосрочной терапией АП. Исследования СДПТ имеют преимущество в виде большей продолжительности, чем исследования поддерживающей терапии АП, с большей степенью рандомизации и контроля, чем наблюдательные когортные исследования.

Wunderlink и соавт.¹³ провели исследование с наиболее долгим периодом наблюдения, которое состояло из двух фаз. В первой фазе 131 человек с первым психотическим эпизодом был распределен либо в группу СДПТ с контролем состояния, либо в группу продолжения терапии⁴⁸. Первоначальная цель, состоящая в отмене АП в группе СДПТ, была заменена на исключительно снижение доз вследствие чрезвычайно большого количества рецидивов после прекращения терапии. Во второй фазе состояние 103 человек было оценено разово по прошествии 5 лет на фоне рутинной терапии¹³. В первой фазе в группе СДПТ было в два раза больше рецидивов, чем в группе поддерживающей терапии (43% против 21%; $p=0,11$), хотя около 20% пациентов прекратили терапию без рецидивов. Разницы в тяжести симптомов не наблюдалось, в обеих группах отмечались низкие показатели шкалы Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) на всем протяжении исследования⁴⁸. Через 5 лет отсутствовала разница в частоте рецидивов или тяжести симптомов. Однако степень восстановления была в два раза выше в группе снижения доз (40,4% против 17,6%; $p=0,04$) за счет функциональной ремиссии (46,2% против 19,6%; $p=0,01$), а не симптоматической (69,2% против 66,7%; $p=0,79$), и 8 из 11 пациентов, успешно прекративших прием АП, оставались в этой группе на протяжении 2 лет. Такие результаты были расценены как доказательство того, что АП могут отложить, но не предотвратить рецидив, при этом негативно влияя на функциональное восстановление в долгосрочной перспективе^{12,14,15,17,19}.

Указанные данные должны быть интерпретированы с осторожностью. Как признают авторы, у пациентов был низкий уровень тяжести симпто-

мов. Их выводы могут быть неприменимы к более тяжелым пациентам. Кроме того, разница в действии АП между двумя группами была сомнительно клинически значимой (1,4 мг/сут в эквиваленте галоперидола), без существенных различий в месяцах на пациента без назначения АП. Менее 50% начальной выборки РКИ дали согласие на участие, и только 43,7% из этих пациентов изначально имели диагноз «шизофрения»⁴⁸. Таким образом, возможно, что результаты связаны с другими факторами, нежели двухгодичное вмешательство (т. е. СДПК или поддерживающая терапия АП), после которого следовала пятилетняя рутинная терапия, особенно учитывая небольшие различия в дозировках между группами через 7 лет. Отсутствие ослепления и обратные причинно-следственные связи также могли повлиять на результаты.

Снижение доз АП относительно поддерживающей терапии также оценивалось в других исследованиях с меньшим периодом наблюдения. В метаанализе 13 исследований с наблюдением от 24 до 104 недель (11 из них длились более года) Ichida и соавт.⁴⁹ не выявили различий между низкими дозами АП (50–100% от установленных дневных доз⁵⁰) и стандартной дозой АП с учетом общей неэффективности лечения ($p=0,53$) или госпитализаций ($p=0,40$). Тем не менее очень низкие дозы (<50% от установленных дневных доз⁵⁰) были связаны с повышенным риском госпитализации ($p=0,002$) и рецидивов ($p=0,0004$). В экспериментальном исследовании когнитивные симптомы значительно улучшались при снижении дозы АП до 50% от дневной⁵¹.

В одном из последних неконтролируемых исследований прекращения терапии со средним сроком наблюдения были выявлены большие риски рецидива симптомов и более низкого функционального статуса у 46 стабилизированных пациентов после первого психотического эпизода, которые предпочли тактики СДПТ, в сравнении с 22 пациентами, продолжавшими принимать АП на протяжении 3 лет⁵².

Комментарии

Существует баланс между достоинствами и недостатками различных дизайнов исследований с большим риском систематических ошибок в долгосрочных исследованиях и, особенно, в неконтролируемых исследованиях, где преимущественно более тяжелые пациенты получают длительную терапию АП. Тем не менее доказательства эффективности АП в предотвращении рецидивов в среднесрочной перспективе (т. е. от 1 года до

3 лет) после стабилизации состояния достаточно убедительны. Эти данные получены из исследований приверженности терапии, пролонгированных инъекционных препаратов, национальных реестров, плацебо-контролируемых исследований поддерживающей терапии и исследований СДПТ.

Большинство (хотя не все) исследований с наблюдением более 3 лет отражают худшие исходы при длительной терапии АП. Однако такие результаты не окончательны, учитывая небольшие и селективные выборки и большой риск систематических ошибок¹³⁻¹⁵. Напротив, долгосрочные реестровые исследования гораздо больших и репрезентативных национальных когорт пациентов с диагностированной шизофренией указывают на значительно меньшую неэффективность лечения и смертность, связанную с суицидом, среди пациентов, получающих АП, в сравнении с теми, кто их не принимает^{37,46,47}.

В заключение, существуют весомые доказательства эффективности в среднесрочной перспективе и недостаточных убедительных данных против долгосрочной эффективности терапии АП.

СОМАТИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ

Шизофрения связана с увеличением соматической заболеваемости и преждевременной смертности, в то время как прием АП ассоциирован с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний⁵³⁻⁶⁰.

Пациенты с шизофренией имеют большую распространенность малоподвижного образа жизни, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, курения и связанных с курением заболеваний, венерических заболеваний, акушерских осложнений и измененной болевой чувствительности^{61,62}, а также более низкую частоту использования услуг здравоохранения и лечения при этих состояниях, что указывает на серьезные проблемы в оказании медицинской помощи, которым уделяется недостаточно внимания⁶³. Хотя неясно, какую роль в соматической заболеваемости при шизофрении играют различия в системах здравоохранения, учитывая ограниченное количество данных для сравнения из разных стран⁶¹, представляется очевидным, что соматическая заболеваемость играет важную роль в сокращении продолжительности жизни у лиц с шизофренией.

Систематический обзор и метаанализ 11 исследований из различных стран выявил средневзвешенное уменьшение продолжительности

жизни на 14,5 года у пациентов с шизофренией со значительными различиями в зависимости от пола и страны⁶⁴. Во время как в общем продолжительность жизни в развитых странах возросла, пациенты с шизофренией, кажется, не получили пользы от улучшения качества, и разрыв в показателях смертности, включающий таких пациентов, увеличился⁶⁵. Причинами повышенной смертности, видимо, являются слабое физическое здоровье и более редкое обращение за медицинской помощью среди пациентов с шизофренией^{66,67}.

В США на естественные факторы приходится подавляющее большинство смертей, лишь один из семи случаев связан с неестественными причинами (аварии, суициды или убийства). На хронические заболевания, связанные с курением, ожирением и малоподвижным образом жизни, приходится большая часть случаев преждевременной смерти. Эти данные разнятся между странами, отражая состояние общественного здоровья. В 10-летнем лонгитудинальном исследовании в Эфиопии была выявлена в два раза большая преждевременная смертность среди пациентов с шизофренией, где более чем на 50% случаев приходились инфекционные заболевания, а также большей ролью суицида в преждевременной смертности^{68,69}. Схожие закономерности были выявлены в других развивающихся странах^{70,71}.

Метаболические и сердечно-сосудистые побочные эффекты терапии АП предполагались как возможные факторы увеличения физической заболеваемости и преждевременной смертности, особенно в развитых странах, где смертность при шизофрении в основном связана с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями^{55,56,72}. В то время как метаболические осложнения при длительной терапии АП широко известны^{53,54,57,58,60}, понимание их вклада в заболеваемость и смертность при шизофрении только формируется в последние несколько лет.

Появляется литература, изучающая модели использования услуг здравоохранения при шизофрении, которые связаны с худшими исходами. В шведской национальной когорте пациенты с шизофренией с большей вероятностью не имели установленного диагноза онкологического заболевания или ишемической болезни сердца в момент смерти от этих причин⁷³. Такие данные свидетельствуют о низком уровне профилактики и ранней терапии заболеваний. В другой выборке пациенты с шизофренией, которым был поставлен

диагноз сердечно-сосудистого заболевания, реже принимали гипополипидемические и антигипертензивные препараты, что в итоге приводило к худшим исходам⁷⁴. В какой степени терапия АП влияет на связь между шизофренией и низким уровнем использования услуг здравоохранения, на данный момент неясно.

Роль АП в снижении преждевременной смертности при шизофрении описана лучше. Несмотря на усиление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при терапии АП, длительная терапия ассоциирована с более низким уровнем смертности, чем ее отсутствие^{46,47,75-77}, но, тем не менее, уровень смертности выше, чем у лиц без шизофрении⁴⁶.

Национальные реестры предоставляют лучший способ изучения связи между длительной терапией АП и смертностью – как общей, так и от сердечно-сосудистых заболеваний, – учитывая доступность суммарных данных. В исследовании Tiihonen и соавт.⁴⁷ было выявлено, что пациенты, получавшие длительную терапию АП, в сравнении с теми, кто такой терапии не получал, имели более значительное снижение показателей преждевременной смертности, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний⁴⁷. Учитывая возможные систематические ошибки, та же группа исследователей изучила роль влияния суммарной дозы АП в течение 5-летнего периода на смертность при шизофрении с использованием большого числа переменных. Они выявили по разделенным выборкам, что все – низкие, умеренные и высокие – суммарные дозы АП были ассоциированы с более низким уровнем смертности, чем отсутствие терапии АП. Пациенты с шизофренией, получавшие низкие и умеренные, но не высокие суммарные дозы АП, имели более низкий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как те, кто принимал высокие, но не умеренные или низкие дозы АП, имели более низкий уровень смертности вследствие суицида⁴⁶.

Кроме указанных частных выводов, в метаанализе была выявлена связь применения АП и снижения общей смертности с некоторыми указаниями на зависимость от дозы⁷⁵. Кажущееся несоответствие между сердечно-сосудистыми побочными эффектами в краткосрочных и долгосрочных исследованиях и сниженной (или, как минимум, не повышенной) общей смертностью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний в частности в долгосрочных исследованиях по базам данных может быть объяснено связью между лучшим психическим состоянием и более здоровым

образом жизни, а также использованием медицинских услуг⁷⁸.

Несмотря на убедительность, такие реестровые выводы не должны быть однозначно интерпретированы как доказательство причинно-следственной связи между длительной терапией АП и снижением общей смертности, учитывая ограничения наблюдательных исследований. Однако национальные реестры, несмотря на воздействие не поддающихся строгому учету сопутствующих факторов, на сегодняшний день представляют собой наиболее приемлемый метод изучения долгосрочного влияния терапии АП на заболеваемость и смертность. Будущие исследования должны включать в дизайн исследования оценку влияния потенциальных сопутствующих факторов, которые ранее не оценивались (например, индекс массы тела, метаболические показатели, тяжесть психиатрических симптомов, функциональное состояние).

Комментарии

У пациентов с шизофренией значительно повышены соматическая заболеваемость и преждевременная смертность относительно общей популяции. В то время как эти проблемы связаны с нездоровым образом жизни и меньшим использованием медицинских услуг, роль АП менее ясна. Длительная терапия АП связана с достоверно более высоким уровнем метаболических и сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний, хотя пациенты, длительно получавшие терапию АП, имеют значительно более низкий уровень смертности, включая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, при применении низких и умеренных доз, в сравнении с пациентами с шизофренией, не получавшими АП. Такие данные были воспроизведены с большим масштабом эффекта в различных национальных реестровых исследованиях, скорректированных относительно большого количества потенциальных сопутствующих факторов, и некоторыми указаниями на зависимость от длительности и дозы.

Несмотря на то что указанные данные ограничены наблюдательным характером исследований, они достаточно однородны, чтобы говорить о благоприятном соотношении польза–риск при длительной терапии АП при шизофрении в отношении снижения уровня смертности.

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗГА

У пациентов с шизофренией были обнаружены множество аномалий в объеме различных структур головно-

го мозга с момента появления методов нейровизуализации⁷⁹. Однако природа и клиническая значимость таких изменений до сих пор неясны⁸⁰, и еще меньше известно о вкладе в эти изменения АП¹⁸. Наиболее часто снижение объема вещества в корковых и подкорковых областях при шизофрении выявляют в передней поясной коре, островке, гиппокампе и таламусе^{81,82}, хотя сообщается и о вовлечении других зон, с большой вариабельностью среди исследований, возможно, вследствие методологических различий.

У никогда не леченных пациентов с шизофренией определяется значительное снижение плотности коры мозга в префронтальных и височных отделах⁸³, что предполагает нейродегенеративный характер заболевания. Уменьшенный объем гиппокампа и таламуса наблюдался у лиц с высоким риском развития психоза⁸⁴. В этой группе пациентов среди тех, у кого развился психоз, отмечалось дальнейшее прогрессирование уменьшения объема мозга в целом даже до начала терапии АП⁸⁵. Выявление уменьшенного объема таких областей, как передняя поясная кора, было предложено в качестве потенциального биомаркера большего риска развития психоза⁸⁶. Несмотря на то что снижение плотности серого вещества мозга является однозначным, его значение на нейропатологическом уровне неизвестно⁸⁷⁻⁹¹.

Снижение плотности вещества мозга неспецифично и наблюдалось при действии АП⁹², изменениях массы тела⁹³, употреблении алкоголя^{94,95} и стероидных препаратов⁹⁶. Изменения объема мозга у пациентов, не получавших терапию, похоже, не коррелируют с тяжестью или длительностью болезни, не подтверждая нейродегенеративную гипотезу^{83-86,97}. Возможно, уменьшение объема отражает снижение количества нейротилов⁸⁰, и изменения объема могут быть гетерогенными при шизофрении, хотя уменьшение в определенных областях, таких как передняя поясная кора, может быть более однородным и, соответственно, более специфичным для данного расстройства⁹⁸.

Часто сообщается об уменьшении объема серого вещества в целом, ассоциированным с лечением АП и суммарной дозой^{92,99}. Однако такие исследования ограничены тем, что длительность и суммарная доза АП могут быть маркером тяжести или длительности расстройства, создавая трудности для отграничения объемных изменений в связи с тяжестью, длительностью заболевания или действием АП. Согласно метаанализу лонгитудинальных исследований, уменьшение

объема серого вещества было непосредственно связано с суммарной дозой АП первого поколения в течение времени наблюдения, в то время как для АП второго поколения были получены противоположные результаты⁹⁷. Эти данные сложно интерпретировать, и они, как указано авторами, могут быть частично обусловлены такими сопутствующими факторами, как увеличение массы тела, ассоциированными с АП второго поколения.

Другие результаты противоречат идее о том, что АП вызывают уменьшение объема серого вещества при шизофрении. Консорциум по нейровизуализации ENIGMA выявил среди 2028 пациентов более выраженное уменьшение объема в области гиппокампа у лиц, не получавших терапию, в сравнении с теми, кто принимал АП¹⁰⁰, в то время как уменьшение объема таламуса и базальных ганглиев у нелеченых пациентов нормализовалось при проведении терапии АП^{92,100}. В лонгитудинальном исследовании, в котором сравнивали объем серого вещества до и после начала лечения АП у пациентов с первым эпизодом, было обнаружено, что их прием сводит к минимуму уменьшение объема, особенно в стриатуме¹⁰¹. В другом исследовании состояние пациентов было стабилизировано терапией АП, и далее они были распределены либо в группу поддерживающей терапии АП, либо в группу отмены АП. По окончании первого года не было выявлено различий объемным показателем между двумя группами¹⁰².

Уменьшение объема мозга должно быть интерпретировано в контексте влияния нелеченого психоза и клинических исходов. Повторный анализ исследования, в котором была высказана идея о потенциальном дозозависимом побочном эффекте АП на потерю мозговой ткани¹⁰³, выявил, что длительность психоза имеет в 3 раза более значительное влияние на уменьшение объема серого вещества в целом и в лобной доле в частности, чем длительность лечения АП¹⁰⁴. Более того, изменения объема мозга, похоже, не коррелируют с низкой клинической эффективностью или исходом. У пациентов, принимавших клоzapин, отмечалось как снижение объема серого вещества, так и клиническое улучшение¹⁰⁵, в то же время в других исследованиях результаты были противоположными¹⁰⁶.

Более того, измерение изменений объема мозга во время лечения АП без оценки функционального состояния мозга может исказить оценку данных. Поперечное исследование 23 пациентов, получавших терапию АП, и

21 нелеченого пациента с первым эпизодом выявило значительное истончение коры в первой группе в дорсолатеральной префронтальной и височной коре. Однако у пациентов, получавших терапию, были выявлены значительно большая активация дорсолатеральной префронтальной коры и значительно лучшие когнитивные функции, чем у нелеченых пациентов¹⁰⁷.

Таким образом, имеющиеся данные не позволяют говорить о причинно-следственной или негативной связи между длительным применением АП и клинически значимыми изменениями объема мозга, учитывая некоторые указания на то, что уменьшение объема мозга может быть связано с лучшей интеграцией сетей мозга.

В противоположность неоднозначным данным литературы о структурных изменениях, функциональные изменения более однородны. Длительная терапия АП была ассоциирована с увеличением числа и аффинитета дофаминовых D2-рецепторов, обуславливающим состояние гиперчувствительности к дофамину, что было воспроизведено в исследованиях на животных^{16,108} и на человеке¹⁰⁹. Поздняя дискинезия является клиническим следствием длительного применения АП, что связано с гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов¹¹⁰, а также с другими возможными механизмами¹¹¹, и с большим риском у генетически уязвимых групп людей¹¹².

Расчетный риск поздней дискинезии для АП первого поколения составляет 3–5% за каждый год применения (как минимум в течение первых 5 лет)¹¹³, для АП второго поколения риск ниже¹¹⁴. Ранний паркинсонизм и высокие дозы АП были ассоциированы с этим побочным эффектом¹¹⁵. Метаанализ показал средний уровень распространенности у 25% пациентов с шизофренией, получавших терапию АП, с большой вариабельностью в зависимости от географических и связанных с терапией факторов¹¹⁵.

В некоторых исследованиях сообщается, что пациенты с поздней дискинезией имеют больший риск рецидива при отмене АП¹¹⁶, развития резистентности к терапии¹¹⁷, а также соматической заболеваемости и смертности¹¹⁸, хотя такие результаты неоднозначны¹¹⁹. В какой степени постоянное применение АП влияет на эти потенциальные исходы, ассоциированные с поздней дискинезией (т. е. если кроме данного побочного эффекта длительная терапия АП имеет причинно-следственную связь с указанными исходами), — остается неизвестным¹²⁰.

Второе поколение АП должно применяться в качестве первой линии под-

держивающей терапии с целью снижения риска поздней дискинезии. Два препарата — валбеназин и деутетрабенназин — недавно были одобрены в США для лечения этого побочного эффекта АП, показав умеренно высокую эффективность^{121,122}.

Согласно предположенному механизму развития поздней дискинезии, дофамин-ассоциированные психозы гиперчувствительности во время терапии АП или при ее прекращении вызывают теоретически сложности^{117,123}. Гипотеза заключается в том, что постоянная дофаминергическая блокада, приводящая к повышению количества рецепторов и их гиперчувствительности в мезолимбическом пути, может повышать риск рецидива и снижать эффективность АП в долгосрочной перспективе.

Дофаминовые психозы гиперчувствительности были впервые описаны в серии из 10 клинических случаев пациентов, у которых внезапно развился психоз после отмены терапии АП¹²⁴. Существование такого феномена было под сомнением и подтверждалось только в небольших исследованиях¹²⁵. Тем не менее в настоящее время возрождается интерес к гиперчувствительности дофаминовых рецепторов как потенциальной причине развития терапевтической резистентности^{123,124,126,127}. Однако в метаанализе РКИ не отмечалось различий по частоте рецидивов при внезапной и постепенной отмене АП или между различными дозами АП перед отменой⁹. Более того, если гиперчувствительность дофаминовых рецепторов является основной причиной недостаточной эффективности в долгосрочной перспективе, то частичный агонист D2-рецепторов арипипразол, который не вызывает увеличения количества дофаминовых D2-рецепторов, как минимум в исследованиях на животных¹²⁸, должен быть связан со значительно более низкой частотой рецидивов, чем полные антагонисты D2-рецепторов, однако таких данных нет^{129,130}.

Комментарии

В целом, поздняя дискинезия является ярким примером побочного эффекта длительной терапии АП и может быть связана с гиперчувствительностью к дофаминовым рецепторам в подгруппе уязвимых лиц. Такой риск должен быть оценен при принятии решения о длительной терапии АП, и должны быть применены соответствующие превентивные стратегии. Также перед началом терапии необходимо определять наличие у пациентов непроизвольных движений.

Другие эффекты длительной терапии АП на структуру и функции мозга, в частности невропатологические изменения и риск гиперчувствительности к дофаминовым рецепторам, недостаточно подтверждены. Имеющаяся литература не обеспечивает убедительных доказательств в пользу необратимых функциональных и структурных изменений в качестве следствия длительной терапии АП, кроме поздней дискинезии.

РОЛЬ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ СТРАТЕГИЙ В МОДИФИКАЦИИ ОТНОШЕНИЯ РИСК–ПОЛЬЗА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

В то время как уменьшение выраженности симптомов и ответ на терапию, как и предотвращение рецидива, являются релевантными результатами, функциональное восстановление – ключевая цель терапии при шизофрении³⁹. К сожалению, при использовании критериев оценки состояния, охватывающих как клинические, так и социальные аспекты, уровень восстановления при шизофрении остается низким, с полученной в метаанализах медианой в 13,5% за 5 декад без улучшений со временем (однако лишь в двух исследованиях изучалась последняя декада)¹⁵¹. Хотя в вышеупомянутом метаанализе⁹ поддерживающая терапия АП превосходила плацебо по предотвращению рецидивов с NNT=3, уровень трудоустройства не различался, что указывает на необходимость психосоциальных вмешательств для достижения лучших функциональных результатов.

В метаанализе была выявлена связь небольшой/умеренной силы между клиническими исходами и восстановлением, при этом психотические симптомы, которые являются основной мишенью АП, показали меньшую корреляцию с восстановлением, чем аффективные симптомы¹³². Эти данные подчеркивают, что применения исключительно АП недостаточно и что сопутствующие мультимодальные психосоциальные вмешательства необходимы для того, чтобы помочь стабилизированным пациентам достичь индивидуальных реабилитационных целей¹³³.

Исследовательская группа Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT)¹³⁴ изучила доказательства в пользу широкого круга психосоциальных вмешательств при длительной терапии шизофрении. Было рекомендовано восемь видов психосоциальных вмешательств с различными показателями и для различных популяций. Из них когнитивно-поведенческая тера-

пия (КПТ) рекомендована в особенной степени, с учетом ее эффективности в снижении выраженности позитивных, негативных и общих симптомов у пациентов, принимающих АП¹³⁵. Хотя одна из целей КПТ – психообразование, нацеленное на повышение приверженности терапии, эффективность КПТ в этом аспекте неоднозначна¹³⁶.

Важно отметить, что доказательства в пользу эффективности КПТ в снижении выраженности психотических симптомов у лиц, не принимающих АП¹³⁷, или у пациентов без ответа на терапию^{138,139} более убедительны. Такие результаты предполагают собственный антипсихотический эффект КПТ, реализующийся независимо от повышения приверженности терапии АП. Однако, насколько мы знаем, прямых сравнительных исследований КПТ с длительной терапией АП со снижением доз, которые могли бы предоставить информацию о КПТ как частичной или полной замене длительной терапии АП, не проводилось¹³⁹.

Семейные психосоциальные вмешательства также были рекомендованы Schizophrenia PORT с доказательствами в пользу снижения частоты рецидивов и повторных госпитализаций и повышения приверженности терапии¹³⁴. Такие вмешательства построены на психообразовании и не рассматриваются как частичная или полная альтернатива терапии АП, а скорее как ее дополнение. В крупном исследовании, проведенном в Китае, в котором пациенты с первым эпизодом были распределены методом рандомизации в группы исключительно терапии АП или терапии АП с дополнительными семейными вмешательствами в течение 1 года, пациенты с дополнительными вмешательствами реже прекращали прием АП, демонстрировали более выраженные улучшения в социальном функционировании и повседневной деятельности, так же как и в трудоустройстве или обучении¹⁴⁰. Указанные результаты в значительной степени воспроизводимы¹⁴¹. В исследовании, в котором сравнивались семейные вмешательства в качестве дополнения к обычным или сниженным дозам АП, у пациентов, получавших сниженные дозы и семейную терапию, с большей вероятностью происходил рецидив, чем у пациентов, получавших стандартные дозы и семейную терапию¹⁴².

В недавнем исследовании Recovery After an Initial Schizophrenia Episode – Early Treatment Program (RAISE-ETP) оценивались практическая применимость и эффективность интеграции различных психосоциальных и фармакологических вмешательств в лечение 404 пациентов с первым психотиче-

ским эпизодом в 34 общественных клиниках США¹³³. Сравнивалась скоординированная специализированная помощь (которая включала КПТ, семейное образование и социальную поддержку, помощь в получении образования и/или трудоустройстве и фармакотерапию под наблюдением специалиста) с обычной терапией; было показано преимущество первой в улучшении качества жизни, увеличении длительности обучения или работы и снижении тяжести симптомов¹³³. Учитывая, что фармакотерапия также различалась в двух группах, довольно сложно обозначить конкретные выводы относительно эффектов отдельных методов. Однако выглядит маловероятным, что психосоциальные вмешательства, включенные в скоординированную специализированную помощь, могут служить заменой фармакотерапии, скорее они являются эффективной стратегией усиления терапии, учитывая отсутствие различий в дозах АП в обеих группах¹⁴³.

Хотя психосоциальные вмешательства выглядят скорее эффективной стратегией усиления терапии, чем частичной или полной альтернативой АП, они могут повлиять на соотношение риск–польза длительной терапии АП за счет симптоматических и психосоциальных улучшений, а также снижения риска кардиометаболических побочных эффектов. В метаанализе различных нефармакологических вмешательств – от здорового образа жизни и поведенческих вмешательств до КПТ – была показана их эффективность в достоверном снижении массы тела, индекса массы тела и липидов сыворотки крови, ассоциированных с применением АП¹⁴⁴. Некоторые из указанных изменений сохранялись с течением времени. К сожалению, сложности в привлечении пациентов ограничивают возможности таких вмешательств^{145,146}.

Комментарии

Психосоциальные вмешательства являются эффективными стратегиями усиления терапии при шизофрении, в частности КПТ, которая, похоже, обладает антипсихотическим эффектом, независимым от повышения приверженности терапии. Такие вмешательства могут быть эффективно внедрены не только в академических центрах.

Психосоциальные вмешательства могут улучшить отношение риск–польза длительного применения АП за счет улучшения функциональных, нацеленных на реабилитацию исходов и уменьшения сложности, ассоциированных с длительной терапией АП, вместо обязательного снижения доз АП.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОТЛИЧИЯ В СООТНОШЕНИИ РИСК–ПОЛЬЗА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Хотя диагноз «шизофрения» ассоциирован с неудовлетворительными исходами и необходимостью длительной терапии АП, гетерогенность в ответе на терапию и течении болезни привела к необходимости расширить взгляд на психоз, учитывая различные варианты исхода^{147,148}. В некоторых исследованиях предполагается, что лишь минимальное число пациентов потенциально могут прекратить терапию АП без риска рецидива. Согласно литературе, это применимо к 4–30% пациентов со стабилизированным состоянием после острого эпизода^{43,48,52,149,150}.

Этот диапазон, вероятно, отражает гетерогенность изученных популяций, критериев диагноза и рецидива, длительности наблюдения и влияния нефармакологических вмешательств. Таким образом, требуются более качественные эпидемиологические данные и предикторы успешного прекращения терапии АП у пациентов с проявлениями психоза, достаточными для установления диагноза «шизофрения». В некоторых исследованиях выделяли внезапное начало, более поздний возраст, женский пол, более высокие показатели шкалы GAF, наличие работы, партнера, самостоятельное проживание и отсутствие зависимости от психоактивных веществ как важные предикторы более благоприятных исходов^{43,149}, а в других исследованиях достоверных предикторов выявлено не было⁵².

Наиболее однозначным наблюдением является то, что предыдущая успешная отмена АП прогнозирует успешную отмену АП во время наблюдения^{13,43,48,149}. Такие результаты показывают, что меньшая часть лиц с проявлениями психоза, удовлетворяющими диагнозу «шизофрения», могут успешно прекратить терапию АП, и риск рецидива, возможно, уменьшается по миновании критического периода высокого риска рецидива. Однако на настоящий момент нет надежного, основанного на доказательствах метода для выявления таких пациентов.

Этот вопрос может быть освещен в исследованиях, проводимых на уровне пациента с целью прогнозирования ответа на терапию. В последнее время был выявлен широкий спектр предикторов, включая генетические¹⁵¹ и нейровизуализационные¹⁵²⁻¹⁵⁴ аспекты. Также были разработаны индивидуальные шкалы риска, основанные на клинических параметрах, для прогно-

зирования развития «надпорогового» психоза в группах пациентов с высоким риском развития психоза¹⁵⁵, и в будущих исследованиях могут быть разработаны схожие модели для прогнозирования ответа на терапию. На настоящий момент, кроме нескольких многообещающих фактов, невозможно использовать предикторы на уровне пациента в реальной клинической практике¹⁵⁶. Будущие исследования должны в равной степени развивать модели прогнозирования успешного прекращения терапии.

Комментарии

На настоящий момент не существует доказательной стратегии, позволяющей выявлять пациентов, состояние которых улучшилось бы при снижении доз или прекращении терапии АП с минимальным риском рецидива. Будущие исследования должны основываться на последних достижениях в выявлении предикторов ответа на терапию на уровне пациентов, чтобы выявлять пациентов с низким риском.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ

В целом, поддерживающая терапия АП должна быть рекомендована в среднесрочной перспективе (т. е. 1–3 года), так как имеются весомые доказательства эффективности АП в снижении частоты рецидивов в указанных временных рамках. Данные о долгосрочных результатах более неопределенны, и, хотя эффективность АП, по-видимому, уменьшается с течением времени, это может быть артефактом дизайна долгосрочных исследований. Уменьшение приверженности терапии и обратная причинная связь могут играть значительную роль в указанных временных рамках, в то время как альтернативные гипотезы, включая дофаминовые психозы гиперчувствительности, менее обоснованы.

Более того, смертность и невропатологические данные не подтверждают нарастание повреждений от суммарной дозы и длительности терапии (кроме поздней дискинезии). Напротив, длительную поддерживающую терапию АП регулярно связывают с меньшей общей смертностью и смертностью от отдельных причин в сравнении с прекращением терапии на крупных национальных и репрезентативных выборках пациентов с шизофренией.

Несмотря на недостаток долгосрочных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и сохраняющуюся неопределенность относительно подгрупп пациентов, которые удовлетворяют критериям шизофрении и могут перенести един-

ственный психотический эпизод, есть основания рекомендовать длительную терапию АП (т. е. больше 3 лет) с некоторыми дополнительными советами. Продолжительная терапия АП должна быть рекомендована в дозе не менее 50% от стандартной дневной дозы (дальнейшее снижение дозы увеличивает риск рецидива). Пролонгированным инъекционным препаратам должно уделяться первостепенное внимание с целью минимизировать нарушения приверженности терапии или, как минимум, иметь их в виду, допуская возможность проведения дополнительных мероприятий для продолжения адекватного лечения. АП второго поколения должны быть предпочтительнее АП первого поколения с целью снижения риска поздней дискинезии. Психосоциальные вмешательства, особенно КПТ и семейная психотерапия, полезны в качестве усиления эффективности терапии, даже в случаях резидуальных или устойчивых к терапии симптомов, хотя не могут рассматриваться как замена АП. Некоторые поведенческие вмешательства также могут быть использованы для уменьшения негативного влияния продолжительной терапии АП (т. е. метаболических побочных эффектов).

Рекомендуется пристальное наблюдение за пациентами, успешно прекратившими терапию АП менее 1 года назад, учитывая, что лишь меньшая часть пациентов могут успешно прекратить терапию. На данный момент не существует доказательных методик выявления пациентов, которые могут быть переведены на дозы менее 50% от стандартных или которые могут безопасно прекратить терапию АП. Таким образом, рекомендация продолжать длительную терапию АП применима ко всем пациентам в целом. Несмотря на то что совместное принятие решений признается надлежащим, клиницисты должны использовать доступные доказательства и обсуждать риски заболевания и связанную с рецидивом биопсихосоциальную «стоимость» относительно рисков терапии АП и отчетливо объяснять вероятность развития рецидива в случае прекращения или продолжения терапии АП. В то время как после первого эпизода неопределенность является наибольшей, аргументов в пользу поддерживающей терапии после второго эпизода гораздо больше.

Будущие исследования должны развивать прогностические модели успешного прекращения терапии в дополнение к прогнозированию ответа на терапию.

Благодарность

Первые два автора внесли равный вклад в данную работу.

Библиография

1. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primer* 2015;1:15067.
2. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd ed. *Am J Psychiatry* 2004;161(Suppl. 2):1-56.
3. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71-93.
4. Crockford D, Addington D. Canadian schizophrenia guidelines: schizophrenia and other psychotic disorders with coexisting substance use disorders. *Can J Psychiatry* 2017;62:624-34.
5. Galletly C, Castle D, Dark F et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:410-72.
6. Davis JM, Matalon L, Watanabe MD et al. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs* 1994;47:741-73.
7. Kissling W. The current unsatisfactory state of relapse prevention in schizophrenic psychoses – suggestions for improvement. *Clin Neuropharmacol* 1991;14(Suppl. 2):S33-44.
8. Leucht S, Barnes TRE, Kissling W et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003;160:1209-22.
9. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2063-71.
10. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-62.
11. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H et al. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* 2012;134:219-25.
12. Murray RM, Quattrone D, Natesan S et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry* 2016;209:361-5.
13. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:913-20.
14. Harrow M, Jobe TH, Faull RN. Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study. *Psychol Med* 2014;44:3007-16.
15. Harrow M, Jobe TH, Faull RN et al. A 20-year multi-followup longitudinal study assessing whether antipsychotic medications contribute to work functioning in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2017;256:267-74.
16. Samaha A-N, Seeman P, Stewart J et al. “Breakthrough” dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. *J Neurosci* 2007;27:2979-86.
17. Moncrieff J. Antipsychotic maintenance treatment: time to rethink? *PLoS Med* 2015;12:e1001861.
18. Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW et al. The long-term effects of antipsychotic medication on clinical course in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2017;174:840-9.
19. Gøtzsche PC, Young AH, Crace J. Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? *BMJ* 2015;350:h2435.
20. Correll CU, Kishimoto T, Nielsen J et al. Quantifying clinical relevance in the treatment of schizophrenia. *Clin Ther* 2011;33:B16-39.
21. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. *J Clin Epidemiol* 2013;66(Suppl. 8):S37-41.
22. Correll CU, Kishimoto T, Kane JM. Randomized controlled trials in schizophrenia: opportunities, limitations, and trial design alternatives. *Dialogues Clin Neurosci* 2011;13:155-72.
23. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry* 2013;12:216-26.
24. Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF et al. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1542-50.
25. Rajagopalan K, Wade S, Meyer N et al. Real-world adherence assessment of lurasidone and other oral atypical antipsychotics among patients with schizophrenia: an administrative claims analysis. *Curr Med Res Opin* 2017;33:813-20.
26. Lopez LV, Shaikh A, Merson J et al. Accuracy of clinician assessments of medication status in the emergency setting: a comparison of clinician assessment of antipsychotic usage and plasma level determination. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:310-4.
27. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE et al. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res* 2012;139:116-28.
28. Winton-Brown TT, Elanjithara T, Power P et al. Five-fold increased risk of relapse following breaks in antipsychotic treatment of first episode psychosis. *Schizophr Res* 2017;179:50-6.
29. Schoeler T, Petros N, Di Forti M et al. Poor medication adherence and risk of relapse associated with continued cannabis use in patients with first-episode psychosis: a prospective analysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4:627-33.
30. Novick D, Haro JM, Suarez D et al. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;176:109-13.
31. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014;40:192-213.
32. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013;74:957-65.
33. Barnes TRE, Drake RJ, Dunn G et al. Effect of prior treatment with antipsychotic long-acting injection on randomised clinical trial treatment outcomes. *Br J Psychiatry* 2013;203:215-20.
34. Voss EA, Ryan PB, Stang PE et al. Switching from risperidone long-acting injectable to paliperidone long-acting injectable or oral antipsychotics: analysis of a Medicaid claims database. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30:151-7.
35. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M et al. Effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotics in patients with schizophrenia: a meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies. *Schizophr Bull* (in press).
36. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168:603-9.
37. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:686-93.
38. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K et al. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: a meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res* 2016;176:220-30.
39. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16:505-24.
40. Kotov R, Fochtmann L, Li K et al. Declining clinical course of psychotic disorders over the two decades following first hospitalization: evidence from the Suffolk County Mental Health Project. *Am J Psychiatry* 2017;174:1064-74.
41. Husa AP, Rannikko I, Moilanen J et al. Lifetime use of antipsychotic medication and its relation to change of verbal learning and memory in midlife schizophrenia – an observational 9-year follow-up study. *Schizophr Res* 2014;158:134-41.

42. Moilanen J, Haapea M, Miettunen J et al. Characteristics of subjects with schizophrenia spectrum disorder with and without antipsychotic medication – A 10-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Eur Psychiatry* 2013;28:53-8.
43. Gotfredsen DR, Wils RS, Hjorthøj C et al. Stability and development of psychotic symptoms and the use of antipsychotic medication – long-term follow-up. *Psychol Med* 2017;47: 2118-29.
44. Wils RS, Gotfredsen DR, Hjorthøj C et al. Antipsychotic medication and remission of psychotic symptoms 10 years after a first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2017;182:42-8.
45. Ran M-S, Weng X, Chan CL-W et al. Different outcomes of never-treated and treated patients with schizophrenia: 14-year follow-up study in rural China. *Br J Psychiatry* 2015;207:495-500.
46. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M et al. Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. *Am J Psychiatry* 2016;173:600-6.
47. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
48. Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytma S et al. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 2007;68:654-61.
49. Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H et al. Low dose vs standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Bull* 2011;37:788-99.
50. World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2017. <http://www.whocc.no/atcddd/>
51. Takeuchi H, Suzuki T, Remington G et al. Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia: an open-label, randomized, controlled, pilot study. *Schizophr Bull* 2013;39:993-8.
52. Mayoral-van Son J, de la Foz VO, Martinez-Garcia O et al. Clinical outcome after antipsychotic treatment discontinuation in functionally recovered first-episode nonaffective psychosis individuals: a 3-year naturalistic followup study. *J Clin Psychiatry* 2016;77:492-500.
53. De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-26.
54. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
55. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-80.
56. Stubbs B, Koyanagi A, Veronese N et al. Physical multimorbidity and psychosis: comprehensive cross sectional analysis including 242,952 people across 48 low- and middle-income countries. *BMC Med* 2016;14:189.
57. Vancampfort D, Correll CU, Galling B et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale metaanalysis. *World Psychiatry* 2016;15:166-74.
58. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015;14:339-47.
59. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14:119-36.
60. Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naive, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry* 2013;12:240-50.
61. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2017;16:308-15.
62. Leucht S, Burkard T, Henderson J et al. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:317-33.
63. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. *World Psychiatry* 2017;16:30-40.
64. Hjorthøj C, Sturup AE, McGrath JJ. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4: 295-301.
65. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-31.
66. Olfson M, Gerhard T, Huang C et al. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1172-81.
67. Rubio JM, Correll CU. Duration and relevance of untreated psychiatric disorders, 1: Psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2017;78:358-9.
68. Fekadu A, Medhin G, Kebede D et al. Excess mortality in severe mental illness: 10-year population-based cohort study in rural Ethiopia. *Br J Psychiatry* 2015;206:289-96.
69. Ran MS, Chan CL, Chen EY et al. Differences in mortality and suicidal behaviour between treated and never-treated people with schizophrenia in rural China. *Br J Psychiatry* 2009;195:126-31.
70. Charlson FJ, Baxter AJ, Dua T et al. Excess mortality from mental, neurological, and substance use disorders in the Global Burden of Disease Study 2010. In: Patel V, Chisholm D, Dua T et al (eds). *Mental, neurological, and substance use disorders: disease control priorities*, 3rd ed. Washington: International Bank for Reconstruction and Development/World Bank, 2016.
71. Ponnudurai R, Jayakar J, Sathiya Sekaran B. Assessment of mortality and marital status of schizophrenic patients over a period of 13 years. *Indian J Psychiatry* 2006;48:84-7.
72. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl. 7):4-18.
73. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K et al. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry* 2013;170:324-33.
74. Lahti M, Tiihonen J, Wildgust H et al. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 2012;42:2275-85.
75. Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P et al. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2017;47:2217-28.
76. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanska A et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:656-63.
77. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Alexander-K et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. Presented at the 30th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Paris, September 2017.
78. Rubio JM, Correll CU. Reduced all-cause mortality with antipsychotics and antidepressants compared to increased all-cause mortality with benzodiazepines in patients with schizophrenia observed in naturalistic treatment settings. *Evid Based Ment Health* 2017;20:e6.
79. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976;2:924-6.
80. Bakhshi K, Chance SA. The neuropathology of schizophrenia: a selective review of past studies and emerging themes in brain structure and cytoarchitecture. *Neuroscience* 2015;303:82-102.
81. Honea R, Crow TJ, Passingham D et al. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based

- morphometry studies. *Am J Psychiatry* 2005;162:2233-45.
82. Crow TJ, Chance SA, Priddle TH et al. Laterality interacts with sex across the schizophrenia/bipolarity continuum: an interpretation of meta-analyses of structural MRI. *Psychiatry Res* 2013;210:1232-44.
 83. Zhang W, Deng W, Yao L et al. Brain structural abnormalities in a group of never-medicated patients with long-term schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2015;172:995-1003.
 84. Harrisberger F, Buechler R, Smieskova R et al. Alterations in the hippocampus and thalamus in individuals at high risk for psychosis. *NPJ Schizophr* 2016;2:16033.
 85. McIntosh AM, Owens DC, Moorhead WJ et al. Longitudinal volume reductions in people at high genetic risk of schizophrenia as they develop psychosis. *Biol Psychiatry* 2011;69:953-8.
 86. Takayanagi Y, Kulason S, Sasabayashi D et al. Reduced thickness of the anterior cingulate cortex in individuals with an at-risk mental state who later develop psychosis. *Schizophr Bull* 2017;43:907-13.
 87. Weinberger DR, McClure RK. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:553-8.
 88. Mathalon DH, Rapoport JL, Davis KL et al. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:846-8.
 89. Pakkenberg B. Total nerve cell number in neocortex in chronic schizophrenics and controls estimated using optical disectors. *Biol Psychiatry* 1993;34:768-72.
 90. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol* 1998;392:402-12.
 91. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain J Neurol* 1999;122(Pt. 4):593-624.
 92. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W et al. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull* 2013;39:1129-38.
 93. Swayze VW, Andersen A, Arndt S et al. Reversibility of brain tissue loss in anorexia nervosa assessed with a computerized Talairach 3-D proportional grid. *Psychol Med* 1996;26:381-90.
 94. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH et al. Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:1177-91.
 95. Schroth G, Naegele T, Klose U et al. Reversible brain shrinkage in abstinent alcoholics, measured by MRI. *Neuroradiology* 1988;30:385-9.
 96. Gordon N. Apparent cerebral atrophy in patients on treatment with steroids. *Dev Med Child Neurol* 1980;22:502-6.
 97. Vita A, De Peri L, Deste G et al. The effect of antipsychotic treatment on cortical gray matter changes in schizophrenia: does the class matter? A meta-analysis and meta-regression of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry* 2015;78:403-12.
 98. Brugger S, Howes OD. Heterogeneity and homogeneity of regional brain structure in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1104-11.
 99. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ et al. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A metaanalysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1680-91.
 100. Van Erp TGM, Hibar DP, Rasmussen JM et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry* 2016;21:547-53.
 101. Leung M, Cheung C, Yu K et al. Gray matter in first-episode schizophrenia before and after antipsychotic drug treatment. Anatomical likelihood estimation meta-analyses with sample size weighting. *Schizophr Bull* 2011;37:199-211.
 102. Boonstra G, van Haren NEM, Schnack HG et al. Brain volume changes after withdrawal of atypical antipsychotics in patients with first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:146-53.
 103. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S et al. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:128-37.
 104. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S et al. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 2013;170:609-15.
 105. Ahmed M, Cannon DM, Scanlon C et al. Progressive brain atrophy and cortical thinning in schizophrenia after commencing clozapine treatment. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:2409-17.
 106. Lieberman J, Chakos M, Wu H et al. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;49:487-99.
 107. Lesh TA, Tanase C, Geib BR et al. A multimodal analysis of antipsychotic effects on brain structure and function in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2015;72:226-34.
 108. Burt DR, Creese I, Snyder SH. Antischizophrenic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain. *Science* 1977;196:326-8.
 109. Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC et al. Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology* 2000;152:174-80.
 110. Klawans HL, Goetz CG, Perlik S. Tardive dyskinesia: review and update. *Am J Psychiatry* 1980;137:900-8.
 111. Lohr JB, Kuczenski R, Niculescu AB. Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia. *CNS Drugs* 2003;17:47-62.
 112. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry* 2008;13:544-56.
 113. Kane JM, Woerner M, Weinhold P et al. Aprospective study of tardive dyskinesia development: preliminary results. *J Clin Psychopharmacol* 1982;2:345-9.
 114. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:414-25.
 115. Carbon M, Hsieh C-H, Kane JM et al. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a metaanalysis. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e264-78.
 116. Lieberman JA, Alvir J, Geisler S et al. Methylphenidate response, psychopathology and tardive dyskinesia as predictors of relapse in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1994;11:107-18.
 117. Yamanaka H, Kanahara N, Suzuki T et al. Impact of dopamine supersensitivity psychosis in treatment-resistant schizophrenia: an analysis of multi-factors predicting long-term prognosis. *Schizophr Res* 2016;170:252-8.
 118. Youssef HA, Waddington JL. Morbidity and mortality in tardive dyskinesia: associations in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75:74-7.
 119. Apud JA, Egan MF, Wyatt RJ. Neuroleptic withdrawal in treatment-resistant patients with schizophrenia: tardive dyskinesia is not associated with supersensitive psychosis. *Schizophr Res* 2003;63:151-60.
 120. Kane JM. Tardive dyskinesia circa 2006. *Am J Psychiatry* 2006;163:1316-8.
 121. Kane JM, Correll CU, Liang GS et al. Efficacy of valbenazine (nbi-98854) in treating subjects with tardive dyskinesia and schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacol Bull* 2017;47:69-76.
 122. Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA et al. Randomized controlled trial of deutetra-benzazine for tardive dyskinesia: the ARM-TD study. *Neurology* 2017;88:2003-10.
 123. Kimura H, Kanahara N, Komatsu N et al. A prospective comparative study of risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr Res* 2014;155:52-8.
 124. Chouinard G, Jones BD. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *Am J Psychiatry* 1980;137:16-21.
 125. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:3-13.

126. Nakata Y, Kanahara N, Iyo M. Dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia: concepts and implications in clinical practice. *J Psychopharmacol* 2017;31:1511-8.
127. Yin J, Barr AM, Ramos-Miguel A et al. Antipsychotic induced dopamine supersensitivity psychosis: a comprehensive review. *Curr Neuropharmacol* 2017;15:174-83.
128. Koener B, Goursaud S, Van De Stadt M et al. Pharmacological blockade of dopamine D2 receptors by aripiprazole is not associated with striatal sensitization. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2011;383:65-77.
129. Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA et al. A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2009;70:572-81.
130. Stauffer V, Ascher-Svanum H, Liu L et al. Maintenance of response with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a post-hoc analysis of 5 double-blind, randomized clinical trials. *BMC Psychiatry* 2009;9:13.
131. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1296-306.
132. Van Eck RM, Burger TJ, Vellinga A et al. The relationship between clinical and personal recovery in patients with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* (in press).
133. Kane JM, Robinson DG, Schooler NR et al. Comprehensive versus usual community care for first-episode psychosis: 2-year outcomes from the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiatry* 2016;173:362-72.
134. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:48-70.
135. Wykes T, Steel C, Everitt B et al. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull* 2008;34:523-37.
136. Turkington D, Kingdon D, Weiden PJ. Cognitive behavior therapy for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:365-73.
137. Morrison AP, Turkington D, Pyle M et al. Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1395-403.
138. Sensky T, Turkington D, Kingdon D et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:165-72.
139. Burns AMN, Erickson DH, Brenner CA. Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant psychosis: a meta-analytic review. *Psychiatr Serv* 2014;65:874-80.
140. Guo X, Zhai J, Liu Z et al. Effect of antipsychotic medication alone vs combined with psychosocial intervention on outcomes of early-stage schizophrenia: a randomized, 1-year study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:895-904.
141. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E et al. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med* 2002;32:763-82.
142. Schooler NR, Keith SJ, Severe JB et al. Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effects of dose reduction and family treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:453-63.
143. Robinson DG, Schooler NR, Correll CU et al. Psychopharmacological treatment in the RAISE-ETP study: outcomes of a manual and computer decision support system based intervention. *Am J Psychiatry* 2018;175:169-79.
144. Caemmerer J, Correll CU, Maayan L. Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities: a metaanalytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 2012;140:159-68.
145. Speyer H, Nørgaard HCB, Birk M et al. The CHANGE trial: no superiority of lifestyle coaching plus care coordination plus treatment as usual compared to treatment as usual alone in reducing risk of cardiovascular disease in adults with schizophrenia spectrum disorders and abdominal obesity. *World Psychiatry* 2016;15:155-65.
146. Jakobsen AS, Speyer H, Nørgaard HCB et al. Effect of lifestyle coaching versus care coordination versus treatment as usual in people with severe mental illness and overweight: twoyears follow-up of the randomized CHANGE trial. *PLoS One* 2017;12:e0185881.
147. Guloksuz S, van Os J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychol Med* 2018;48:229-44.
148. Van Os J, Guloksuz S. A critique of the "ultrahigh risk" and "transition" paradigm. *World Psychiatry* 2017;16:200-6.
149. Nishikawa T, Hayashi T, Koga I et al. Neuroleptic withdrawal with remitted schizophrenics: a naturalistic follow-up study. *Psychiatry* 2007;70:68-79.
150. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1835-42.
151. Zhang J-P, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2010;167:763-72.
152. Sarpal DK, Robinson DG, Lencz T et al. Antipsychotic treatment and functional connectivity of the striatum in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2015;72:5.
153. Sarpal DK, Argyelan M, Robinson DG et al. Baseline striatal functional connectivity as a predictor of response to antipsychotic drug treatment. *Am J Psychiatry* 2016;173:69-77.
154. Hadley JA, Nenert R, Kraguljac NV et al. Ventral tegmental area/midbrain functional connectivity and response to antipsychotic medication in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1020-30.
155. Carrion RE, Cornblatt BA, Burton CZ et al. Personalized prediction of psychosis: external validation of the NAPLS-2 psychosis risk calculator with the EDIPPP project. *Am J Psychiatry* 2016;173:989-96.
156. Prata D, Mechelli A, Kapur S. Clinically meaningful biomarkers for psychosis: a systematic and quantitative review. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;45:134-41.

DOI:10.1002/wps.20516

Увеличение объема знаний и ожиданий от приема антипсихотиков требует более избирательного подхода к их использованию в профилактических целях

Перед теми, кто в 2018 г. высказывает об использовании антипсихотических препаратов, стоят две основные проблемы. Первая произрастает из завышенных ожиданий. Переход от заточения психотических пациентов в психиатрических лечебницах к лечению в условиях, не предусматривающих изоляцию от общества, изменил жизнь многих пациентов в странах Западной Европы. Несомненно, антипсихотики поспособствовали осуществлению этого перехода. Более того, имеются неоспоримые доказательства эффективности антипсихотиков при острых психотических состояниях и в течение некоторого времени после острого периода.

Однако по мере улучшения качества помощи пациентам возросли и ожидания по поводу их реконвалесценции. Эти тенденции сопровождалось стремлением пациентов и их родственников принимать больше участия в составлении плана лечения. В некоторых странах опекуны пациентов были включены в процесс принятия решений¹. В других же мнением пациентов пренебрегали до такой степени, что им приходилось в буквальном смысле «кричать из-за кулис» о своих проблемах. Один из таких примеров – сайт «Mad in America» (<https://www.madinamerica.com>): беглого взгляда достаточно, чтобы заставить любого психиатра задуматься, почему антипсихотики вызывают столько негодования у тех, кому они должны помогать.

В этом контексте необходимо задуматься о назначении антипсихотиков превентивно, вне острого периода. Препараты, предназначенные для профилактического использования, должны быть максимально безопасными и хорошо переносимыми; иметь четкие «за» и «против», как, например, статины. В последние годы все чаще обсуждается вопрос соотношения риска и пользы назначения антипсихотиков с целью профилактики². Статья Cogrel и соавт.³ – второй по счету ответ психофармакологического сообщества, не столь категоричный, как предыдущий⁴. Cogrel и соавт. соглашаются с тем, что большинство антипсихотиков повышают риск возникновения ожирения и метаболического синдрома. Статья наводит на мысль, но не озвучивает известный парадокс, который мы видим как кли-

ницисты: несмотря на негативное воздействие на соматическое здоровье, смертность среди пациентов, принимающих антипсихотическую терапию (по крайней мере, среди тех, кто получает низкие и средние дозы), все же ниже, чем у тех, кто ее не принимает⁵. К счастью, на сегодняшний день мы способны минимизировать метаболические побочные явления, назначая антипсихотики с меньшим влиянием на увеличение массы тела.

Что касается вызывающей беспокойство проблемы влияния антипсихотиков на мозговые структуры, здесь все не так утешительно. Cogrel и соавт. полностью отрицают факт, что длительное применение антипсихотиков ассоциировано с уменьшением объема серого вещества, игнорируя исследования на обезьянах и грызунах, согласно которым прием антипсихотиков приводит к уменьшению объемов головного мозга⁴. Этот вопрос остается без ответа и нуждается в тщательном исследовании, а не в успокаивающих заверениях.

Вторая проблема традиционной практики заключается в том, что с 70-х годов прошлого века, когда было предложено превентивное использование антипсихотиков, в знаниях о психозах произошел прорыв. Тогда шизофрению считали отдельным нейродегенеративным заболеванием. Сейчас мы знаем, что шизофрения представляет собой крайний полюс континуума психозов и что решающую роль в появлении продуктивных симптомов играет дисрегуляция дофамина⁶. Раньше считалось, что блокада дофамина вызывает «поломку» главным образом в D2-рецепторе, но сегодня известно, что у большинства пациентов на передний план выходят пресинаптические нарушения: синтез чрезмерного количества дофамина в стриатуме. Антипсихотики блокируют эффекты высвобожденного дофамина и таким образом купируют нарушения восприятия, которые обусловлены повышенным салиенсом. Они мало влияют на кристаллизованный бред, не корректируют негативные симптомы и когнитивные нарушения; более того, есть сведения о том, что высокие дозы ухудшают функционирование в этих сферах.

Также сейчас мы знаем, что многие средовые факторы риска психоза

(например, жестокое обращение в детстве, миграция) повышают выработку дофамина в стриатуме и что люди с шизофренией демонстрируют больший выброс дофамина в ответ на бытовые проблемы^{6,7}. Кроме того, по мере развития заболевания стресс, вызванный самими психотическими переживаниями (например, убежденность, что пациенту могут навредить), и последствия психотического состояния (например, недобровольная госпитализация), вероятно, приводят к дальнейшему выбросу дофамина и, следовательно, ненормальному салиенсу и утяжелению психоза⁶. Помощь пациентам должна включать в себя минимизацию стресса, поиск социальной ниши для пациента с целью снижения выброса дофамина. Пациентам должны быть доступны психологические вмешательства, например применение когнитивно-поведенческой терапии и когнитивной ремедиации, возможно, и недавно появившейся аватар-терапии и, наконец, что не менее важно, физическая активность. К сожалению, часто пациенты ведут свое существование в неблагоприятных жилищных условиях, в неблагополучных районах, в окружении наркозависимых, либо находятся в тюрьме или вовсе не имеют постоянного места жительства – т. е. оказываются в таких ситуациях, где, например, даже нам, психиатрам, сложно было бы справиться, не говоря уже о людях с повышенной чувствительностью к стрессу.

Благодаря достижениям в области генетики шизофрении нам известно об общих генах для шизофрении и биполярного аффективного расстройства, депрессии, посттравматического стрессового расстройства и тревожных расстройств⁸. Это не должно было удивить клиницистов, которые наверняка замечали, что их пациенты с шизофренией также страдают от расстройств настроения, а тревога и депрессия нарушают их трудоспособность наравне с продуктивными симптомами. Нормотимики, антидепрессанты и психологические вмешательства могут улучшить состояние и уменьшить вероятность развития психоза.

Имеющиеся данные о пользе применения антипсихотиков на настоящий момент охватывают лишь двухлетний период, но их использование в долго-

срочной перспективе требует дальнейшего исследования. Фармацевтические компании приложили много усилий для обоснования необходимости приверженности терапии антипсихотиками. Меньше внимания уделялось умеренному и рациональному назначению антипсихотиков. В конечном счете, многие пациенты получают чрезмерные дозы дофаминовых блокаторов в течение длительного времени. Correll и соавт. отмечают, что многие пациенты в ремиссии способны быть в стабильном состоянии на фоне приема дозы, меньшей, чем они получали в острый период (не более чем на 50%). Необходима разработка клинических рекомендаций, касающихся того, когда и в каком темпе нужно снижать дозу антипсихотика и в каких случаях его можно в конечном счете отменить.

В своем пилотном исследовании, посвященном профилактическому применению антипсихотиков, Leff и Wing⁹ выявили, что это применимо к пациентам с умеренным, но не с очень хорошим прогнозом выздоровления. Аналогично этому, Correll и соавт. осознают, что абсолютное меньшинство пациентов с шизофренией (возможно, не более 20%) сможет когда-нибудь вообще отказаться терапии в силу более легкого течения расстройства.

Leff и Wing⁹ также отметили, что пациентам с очень плохим прогнозом также не имеет смысла назначать антипсихотики долгосрочно. Причина

терапевтической резистентности таких пациентов состоит в том, что у них не отмечается повышенной выработки дофамина в стриатуме⁶. Стало быть, существует два способа лечения резистентных пациентов. Первый – для тех, кто никогда не отвечал на антипсихотики, т. е., вероятно, дисрегуляция дофамина не играла роли в развитии психоза. Второй – для тех, кто когда-то отвечал на терапию дофаминоблокаторами, но потерял эту способность, возможно, из-за развития сверхчувствительности к дофамину. Correll и соавт. игнорируют данные о том, что длительное применение дофаминоблокаторов у животных приводит к увеличению числа D2-рецепторов; следовательно, сверхчувствительность к дофамину приводит к тому, что антипсихотические средства теряют свою эффективность². Тем не менее эти авторы цитируют сообщения о том, что частичные агонисты дофамина, вероятно, реже вызывают формирование сверхчувствительности. Стоит еще раз подчеркнуть, что эта проблема требует дальнейшего исследования.

Наконец, мы, психиатры, должны обратиться к нашим пациентам и сообществам людей, критикующих антипсихотическое лечение. У врачей и пациентов могут быть разные приоритеты, пациенты могут считать, что оставаться стройными важнее, чем полностью избавиться от голосов в голове, или могут предпочесть быть

достаточно внимательными на работе, чем избавиться от путаницы мыслей. При отсутствии диалога пациенты могут, в конечном счете, разочароваться в психиатрии и присоединиться к альтернативным сообществам вроде «Hearing Voices Network».

Robin M. Murray, Marta Di Forti

Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College, London, UK

Перевод: Пальчикова Е.И. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Резников М.К. (Воронеж)

(World Psychiatry 2018;17(2):161-162)

Библиография

1. Schizophrenia Commission. The abandoned illness. <https://www.rethink.org/about-us/theschizophrenia-commission>.
2. Murray RM, Quattrone D, Natesan S et al. Br J Psychiatry 2016;209:361-5.
3. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. World Psychiatry 2018;17:149-60.
4. Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW et al. Am J Psychiatry 2017;174:840-9.
5. Torniaainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A et al. Schizophr Bull 2015;41:656-63.
6. Howes OD, Murray RM. Lancet 2014;383:1677-87.
7. Klippel A, Myin-Germeys I, Chavez-Baldini U et al. Schizophr Bull 2017;43:302-31.
8. Duncan LE, Shen H, Ballon JS et al. Schizophr Bull (in press).
9. Leff JP, Wing JK. BMJ 1971;3:599-604.
10. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M et al. Psychol Med 2016;46:3231-40.

DOI:10.1002/wps.20517

Долгосрочное лечение антипсихотиками: больше пользы или вреда через 20 лет приема?

Correll и соавт.¹ дискутируют о соотношении пользы и риска применения антипсихотиков в долгосрочной перспективе лечения шизофрении. Они утверждают, что результаты долгосрочных исследований недостоверны из-за влияния вмешивающихся факторов. Их главный аргумент в том, что «в нерандомизированных, неконтролируемых исследованиях высок риск влияния вмешивающихся факторов, и наоборот, причиной столь тяжелого течения может быть длительное антипсихотическое лечение, а не само заболевание»¹. Другой аргумент заключается в том, что длительное непрерывное использование антипсихотиков не учитывает провоцирование нового психоза вследствие формирования сверхчувствительности к дофамину. В этой статье мы приводим данные, которые ставят под сомнение оба этих аргумента, демонстрируя, что

авторы переоценивают пользу и недооценивают риски долгосрочного приема антипсихотических препаратов.

Существует как минимум 8 исследований, направленных на изучение состояния пациентов, находящихся на антипсихотическом лечении свыше двух-трех лет. Эти исследования были выполнены восемью разными группами ученых. Среди них: Wunderink и соавт.² из Нидерландов, наше собственное «Дополнительное Чикагское исследование»³, исследование Kotov и соавт.⁴ из США, проведенное среди населения графства Саффолк, а также такие исследования с долгосрочными данными, как датское исследование OPUS⁵, английское исследование AESOP-10⁶, финское «Исследование возрастной когорты»⁷, «Дополнительное исследование Восточно-Канадской больницы Alberta»⁸ и международное дополнительное

исследование Harrison и соавт.⁹. Эти исследовательские программы включают в себя периоды наблюдения от 7 до 20 лет. В отличие от краткосрочных, ни одно из долгосрочных исследований не продемонстрировало положительного результата.

Correll и соавт. в свою поддержку цитируют исследование Ran и соавт.¹⁰ о долгосрочном применении антипсихотиков при шизофрении в Китае. Однако в этом исследовании много слабых мест. В частности, группа, не получавшая медикаменты, состояла из холостых малообразованных жителей деревень старшего возраста, в то время как группа, в которой антипсихотики применялись, состояла из более молодых, женатых, образованных жителей городов, некоторые из которых получали лечение всего однажды в течение короткого времени за последние 14 лет, а не находились

на поддерживающей терапии все время.

Как уже было сказано, одна из причин негативных результатов долгосрочного лечения антипсихотиками связана с тем, что пациенты, принимающие антипсихотики длительное время, имеют более тяжелое течение заболевания, чем те, кто не принимает лечение. Однако нет никаких четких критериев, по которым все могли бы установить так называемое «более тяжелое течение шизофрении». Помимо этого, не совсем ясно, что подразумевается под понятием «тяжелое течение» в данном случае. Часто в качестве критерия тяжести используется более «брутальное» течение психоза. Однако в некоторых случаях такой психоз купируется достаточно быстро, поэтому не совсем правильно считать таких пациентов более тяжелыми во всех отношениях.

Другим потенциальным критерием тяжести при шизофрении будет длительность сохранения симптомов расстройства у пациента или худший долгосрочный прогноз. Чтобы не допустить возможную путаницу, мы использовали прогностические показатели, описанные Vaillant, Stephens и Zigler. Результаты были получены на выборке госпитализированных пациентов. Позже мы сравнили долгосрочный результат пациентов с плохим прогнозом течения шизофрении, получавших антипсихотические препараты в течение 15–20 лет, и пациентов с плохим прогнозом, которые не получали антипсихотические препараты в течение 15–20 лет. Также мы сравнили результат лечения пациентов с хорошим прогнозом, получавших антипсихотические препараты в течение 15–20 лет, с выборкой пациентов с хорошим прогнозом, не получавших антипсихотические препараты в течение того же интервала времени. В обоих сравнениях пациенты, не получавшие антипсихотические препараты в течение 15–20 лет, имели меньше симптомов и характеризовались более высокими

показателями после первых двух-трех лет³.

Дополнительным ограничением работы Correll и соавт. является то, что в ней не полностью отражены доказательства психозов сверхчувствительности дофамина у животных и людей. Авторы ограничивают их обсуждение краткосрочными исследованиями психотического рецидива и потенциальной потерей антипсихотической эффективности, игнорируя при этом серьезный риск синдрома, вызванного непрерывным долгосрочным антипсихотическим лечением.

Клиническая картина психоза при сверхчувствительности к дофамину хорошо известна; он возникает с увеличивающейся частотой после двух-трех лет непрерывного антипсихотического лечения. Согласно исследованиям, данный синдром проявляется у 70% пациентов с терапевтически резистентной шизофренией¹¹. Другие исследования показывают, что переход на арипипразол, упомянутый авторами статьи, в действительности может «развернуть» картину психоза и усилить психотические симптомы, ранее купированные более сильными антагонистами D2-рецепторов¹². В то время как долгосрочное непрерывное использование антипсихотиков может вызвать психоз сверхчувствительности, эти же лекарства также блокируют психотические симптомы, которые остаются невыявленными до тех пор, пока более серьезные психотические симптомы не «прорвутся наружу» и не приведут к появлению резистентности.

В то время как несколько групп исследователей описали психоз сверхчувствительности к дофамину как серьезный фактор риска долгосрочного непрерывного использования антипсихотиков, это открытие систематически не включалось в определение соотношения вреда и пользы их долгосрочного применения. То же относится к возможному негативному влиянию долгосрочной антипсихотической терапии на функционирование на

работе³: блокада дофаминовых рецепторов действительно может вызвать снижение энергетического потенциала и мотивации.

К сожалению, представления о долгосрочной эффективности применения антипсихотиков часто основываются на результатах краткосрочной (до двух лет) оценки. Как уже было отмечено, существует как минимум восемь исследований, которые не подтверждают преимуществ длительного и непрерывного использования антипсихотиков для лечения шизофрении. Такие негативные выводы из многократных, больших, документально подтвержденных долгосрочных исследований – серьезный тревожный сигнал.

Martin Harrow, Thomas H. Jobe

Department of Psychiatry, University of Illinois at Chicago, College of Medicine, Chicago, IL, USA

Перевод: Пальчикова Е.И. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Резников М.К. (Воронеж)
(World Psychiatry 2018;17(2):162-163)

Библиография

1. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. World Psychiatry 2018;17:149-60.
2. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. JAMA Psychiatry 2013;70:913-20.
3. Harrow M, Jobe TH, Faull RN et al. Psychiatry Res 2017;256:267-74.
4. Kotov R, Fochtmann L, Li K et al. Am J Psychiatry 2017;174:1064-74.
5. Wils RS, Gotfredsen DR, Hjorthøj C et al. Schizophr Res 2017;182:42-8.
6. Morgan C, Lappin J, Heslin M et al. Psychol Med 2014;44:2713-26.
7. Moilanen J, Haapea M, Miettunen J et al. Eur Psychiatry 2013;28:53-8.
8. Bland RC, Parker JH. Arch Gen Psychiatry 1978;35:72-7.
9. Harrison G, Hopper KI, Craig T et al. Br J Psychiatry 2001;178:506-17.
10. Ran MS, Weng X, Chan CL et al. Br J Psychiatry 2015;207:495-500.
11. Suzuki T, Kanahara N, Yamanaka H et al. Psychiatry Res 2015;227:278-82.
12. Takase M, Kanahara N, Oda Y et al. J Psychopharmacol 2015;29:383-9.

DOI:10.1002/wps.20518

Влияние антипсихотиков на течение шизофрении: клинические и нейробиологические перспективы

Только в психиатрии, спустя более полувека после открытия, может подвергаться сомнению один из самых выдающихся прорывов в фармакологии за всю историю медицины. Когда Н. Laborit, французский военно-морской хирург, находившийся в Тунисе, случайным образом понял, что хлорпромазин, соединение, синтезирован-

ное химиком Р. Charpentier, может использоваться для лечения шизофрении, и обратил на это внимание психиатров больницы Святой Анны J. Delay и Р. Deniker, произошла цепь событий, изменивших курс психиатрии и ознаменовавших начало эры психофармакологии¹. Появление этого антипсихотического прототипа было сопо-

ставимо по значимости с открытием инсулина или леводопы для других терапевтических специальностей.

В последующие годы многочисленные исследования выдающихся ученых подтверждали эффективность хлорпромазина и других антипсихотиков, которые купировали острую психотическую симптоматику шизофрении и

предотвращали ее возобновление². Вместе с тем неврологические побочные эффекты антипсихотиков были распространены и не до конца понятны, во многих случаях они поддавались коррекции путем изменения дозы антипсихотика или добавления к терапии других лекарственных средств. Препараты второго поколения («атипичные»), в свою очередь, продемонстрировали сопоставимую или (в случае клозапина) большую эффективность с меньшей выраженностью неврологических, но большей выраженностью метаболических эффектов. Однако в обоих случаях, при правильном применении, терапевтическая польза от антипсихотиков превосходит их побочные эффекты³.

В дополнение к подавлению симптомов, долгосрочные исследования пациентов с первым психотическим эпизодом или на ранних стадиях болезни позволили предположить, что нейролептики, благодаря своей способности сокращать длительность и количество психотических эпизодов, могут повлиять на клинический исход, описанный Kjaerelin и названный «ранним слабоумием»⁴. Другими словами, предполагалось, что антипсихотики могут не только купировать симптомы, но и уменьшать прогрессирование шизофрении. Если бы предположения подтвердились, то это означало бы, что в психиатрии появилось лечение, способное изменить курс болезни, чего не удалось достигнуть в случае с другими болезнями мозга, такими как болезнь Альцгеймера, Паркинсона или Гентингтона.

Доказательства этого желательного терапевтического эффекта несколько косвенные, но, тем не менее, убедительные, и состоят они в следующем.

Исследования лечения пациентов с первым эпизодом закономерно обнаруживали связь между длительностью психоза до лечения и исходом болезни⁵. В частности, в этих исследованиях было обнаружено, что чем дольше психотические симптомы оставались без лечения, тем хуже был исход болезни. Что примечательно, это соотношение сохранялось при исследовании исходов различными способами, включая сроки и степень восстановления после первого эпизода, сроки и вероятность возникновения повторного эпизода и долгосрочные исходы, оценивавшиеся комплексно в течение максимум пяти лет после начала лечения первого эпизода. Кроме того, исследования эффективности поддерживающей терапии продемонстрировали профилактическую роль антипсихотиков в предотвращении повторного эпизода и доказали, что лечение может способствовать уменьшению прогрессиру-

ния болезни и формированию более благополучных исходов.

Кроме того, многочисленные исследования мозговых структур (посмертные и нейровизуализация) продемонстрировали структурные изменения в различных анатомических образованиях у больных шизофренией по сравнению с контрольной группой. Эти изменения, прежде всего, включают в себя уменьшение объема серого вещества (например, в гиппокампе, височной и лобной коре, верхней височной извилине, таламусе) и увеличение объема ликворосодержащих структур (например, желудочковой системы, подпаутинного пространства), а также аномалии формы и нейроонтогенетические аномалии, такие как полость прозрачной перегородки («пятый желудочек»), агенезия мозолистого тела и гетеротопия серого вещества. Если какие-то из этих патоморфологических особенностей представляют атрофический процесс, связанный с прогрессированием болезни, то они и являются целью терапевтического вмешательства. Различные исследования продемонстрировали, что изменения объема серого вещества сопоставимы с изменениями в определенных анатомических областях, также выявлена связь с применением атипичных антипсихотиков и уменьшением истончения кортикальных структур⁶. Несмотря на то что корреляция антипсихотического лечения и изменения объема серого вещества не могут расцениваться как нейропротективный или изменяющий течение болезни эффект антипсихотика, есть основания для такой интерпретации.

Наконец, с момента внедрения антипсихотиков в клиническую практику частота встречаемости феноменологических форм болезни изменилась. Исторически считалось, что менее тяжелые формы шизофрении характеризуются кристаллизованным бредом, галлюцинациями и аффективными симптомами, что относится к параноидной форме, а более тяжелые формы болезни включают в себя негативные, гебефренические и двигательные симптомы и квалифицируются как гебефреническая или кататоническая форма шизофрении. Однако по мере применения антипсихотиков встречаемость пациентов с негативными, гебефреническими или кататоническими симптомами сократилась⁴.

Приведены сведения об очевидной пользе от применения антипсихотиков как в острый период, так и с профилактической целью, а также о возможной способности антипсихотиков изменять течение заболевания. В таком случае не понятно, почему до сих пор есть сомнения в их эффективности. В дей-

ствительности, сложно вообразить, что другие классы препаратов, используемые в иных областях медицины, могли бы вызывать сомнения в их эффективности при долгосрочном применении, при наличии весомых доказательств их эффективности. Классические «разоблачающие» исследования, такие как Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)⁷ и Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)⁸, представляли собой либо строгую проверку клинических знаний, либо сравнительные исследования эффективности. Учитывая количество и качество исследований, множество метаанализов, я удивляюсь, почему до сих пор пишутся такие обзорные статьи об антипсихотиках, как у Correl и соавт.⁹.

Я убежден, что устойчивый скептицизм и искаженные представления о клинических эффектах нейролептиков происходят главным образом из-за клейма психического заболевания и предубеждения относительно психиатрии как медицинской специальности, сфокусированной на наблюдении и уходе¹⁰. Стигма, исторически связанная с психическим заболеванием, в настоящее время укрепляется благодаря непрофессиональным и профессиональным объединениям, которые выступают против использования антипсихотиков на идеологических основаниях и отрицают их эффективность. Это идеологические представители антипсихиатрии или антимедицины, оперирующие необоснованными убеждениями. Некоторые не имеющие соответствующего образования люди бросают вызов понятию психического заболевания, валидности психиатрических нозологий и доказательствам, поддерживающим терапевтическую обоснованность антипсихотического лечения. Некоторые профессионалы мотивированы корыстными спорами о медицинском и психосоциологическом подходах. Последние стремятся отрицать или преуменьшать доказательства того, что расстройства психики имеют биологические основания и эффективно лечатся соответствующими методами (лекарства, мозговая стимуляция), в пользу психологических объяснений и психотерапевтических подходов.

Безусловно, оправданно и уместно требовать веских доказательств эффективности и безопасности медицинского вмешательства для обоснования его клинического использования, но и перемещать порог доказательств выше и выше из-за идеологических взглядов – тоже пагубно и лицемерно. Пока мы находимся в поиске и надеемся на будущие научные прорывы, которые приведут

к использованию более эффективных лекарств, мы должны призывать быть благодарными за то, что мы имеем, и наилучшим для наших пациентов образом использовать то, что есть¹¹.

Jeffrey A. Lieberman

Department of Psychiatry, College of Physicians & Surgeons, Columbia University, New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA

Перевод: Пальчикова Е.И. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Резников М.К. (Воронеж)

(World Psychiatry 2018;17(2):163-165)

Библиография

1. Dunitz M. Ten years that changed the face of mental illness. London: Livery House, 1999.
2. Davis JM, Andriukaitis S. J Clin Psychopharmacol 1986;6:2S-10S.
3. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. N Engl J Med 2005;353:1209-23.
4. Wyatt RJ. Schizophr Bull 1991;17:325-51.
5. Penttila M, Jaaskelainen E, Hirvonen N et al. Br J Psychiatry 2014;205:88-94.
6. van Haren NE, Schnack HG, Cahn W et al. Arch Gen Psychiatry 2011;68:871-80.

7. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. N Engl J Med 1991;324:781-8.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002;288:2981-97.
9. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. World Psychiatry 2018;17:149-60.
10. Lieberman JA. Shrinks: the untold story of psychiatry. Boston: Little, Brown and Company, 2015.
11. Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. Am J Psychiatry (in press).

DOI:10.1002/wps.20543

«Мне нужно будет принимать эти лекарства всю оставшуюся жизнь?»

Статья Correll и соавт.¹ – это отклик на растущий пласт литературы, вызывающей к проблеме долгосрочного использования антипсихотической терапии при шизофрении. Эти материалы вызвали возмущение среди клиницистов, имеющих обыкновение назначать антипсихотики на долгосрочной основе и считающих медикаментозную терапию необходимой.

Чтобы решить эту проблему, авторы описывают соотношение риска и пользы долгосрочного лечения антипсихотиками. Они приводят ранние данные о неблагоприятных исходах вследствие длительного применения антипсихотиков на фоне множества положительных моментов (снижение смертности, предотвращение обострения психоза) и разделяют имеющуюся литературу на две группы в зависимости от ее уклона в ту или иную сторону. В конечном счете, они проводят анализ соотношения пользы и рисков долгосрочного антипсихотического лечения и приходят к выводу об оправданности долгосрочного лечения антипсихотиками.

В этом комментарии мы сосредоточимся на применении данного принципа на практике, в частности для пациентов, недавно заболевших шизофренией. Мы осветим трудности, с которыми столкнется почти каждый клиницист, имея дело с данным расстройством.

Во-первых, многие, а возможно, и большинство первичных пациентов в какой-то момент прекратят прием лекарств. Исследования первого эпизода сообщают о 37,1% не приверженных лечению пациентов², а другие исследования, которые включают более длительные периоды наблюдения, сообщают о еще более высоких показателях. Одно натуралистическое исследование в Финляндии сообщило о неприверженности лечению в 58,4%

случаев, что было подтверждено измерением концентрации препарата в сыворотке крови³.

Во-вторых, отношения между врачом и пациентом часто портятся из-за того, что пациент чувствует себя под надзором окружающих, особенно врачей и членов семьи. В случае большинства других заболеваний у пациентов не возникает проблем с приверженностью терапии, поскольку лекарство улучшает их самочувствие и помогает избежать того, чего они опасаются. При шизофрении часто это вовсе не так. Молодым пациентам, особенно тем, кто вышел в стабильную ремиссию после психотического эпизода, самые интенсивные психообразовательные мероприятия могут не дать понимания, что они должны продолжать принимать лекарства.

Кроме того, практически все пациенты зададут врачу вопрос: «Мне нужно будет принимать эти лекарства всю оставшуюся жизнь?». Есть только один честный ответ на этот вопрос: «Вероятно, да, но я не могу быть уверен». Многие люди полагают, что они будут исключительными пациентами, которые поправятся от лекарств. Correll и соавт. цитируют, что, возможно, от 4 до 30% пациентов, стабилизировавшихся после острого периода, смогут прекратить антипсихотическое лечение без риска обострения. Они добавляют, что в настоящее время у нас нет клинически надежного инструмента, способного предсказать такой особый ответ на терапию. И остается нерешенной проблема: как помочь людям, недавно заболевшим шизофренией, принять решение согласно оптимальному балансу клинической пользы и личной автономии.

Мы предполагаем, что разумно в течение первых лет болезни помочь пациентам взять свою болезнь под собственный контроль. Таким обра-

зом, мы смогли бы поменять паттерн взаимоотношений врача и пациента с «ощущения себя под чьим-то контролем» на взаимное сотрудничество. Плохие отношения с врачом и опыт принуждения к лечению, как оказалось, являются предикторами негативного отношения к терапии у пациентов, получающих антипсихотики⁴. Мы подчеркиваем важность изменения этих отношений.

Для многих будет достаточно обсуждения преимуществ и рисков, описанных Correll и соавт., вместе с напоминанием о болезненном психотическом опыте. Другие могут все еще скептически относиться к своей потребности в долгосрочном лечении. Врачи должны подчеркнуть важность поддерживающей терапии в течение одного года – двух лет от начала заболевания, а также обратить внимание на риски, связанные с прекращением приема таблеток, в частности, высокой вероятности обострения^{1,5}. Однако, если пациент стремится прекратить лечение, мы соглашаемся с рекомендациями⁵, гласящими, что у некоторых групп пациентов решение о сокращении дозировки с возможным прекращением приема лекарства может быть принято под медицинским наблюдением и параллельной психосоциальной работой. Клиницисты могут еще более постепенно и длительно снижать дозы, если они предполагают более высокий риск обострения.

Снижение дозы может быть распечатано как возможность получения знаний как для пациента, так и для врача. Это может дать сведения о способности пациента находиться какое-то время на более низкой дозе антипсихотика или вовсе без него. Хотя, безусловно, есть риски, связанные с этим подходом, ранние исследования⁶ показали, что тщательное наблюдение

за продромальными симптомами у пациентов может существенно снизить риск тяжелого обострения.

Разумеется, существуют факторы, которые указывают на успешность попытки прекращения терапии. В недавнем исследовании⁵ были перечислены некоторые из них: отсутствие диагноза шизофрении, благоприятное социальное и профессиональное функционирование в преморбиде, хорошая социальная поддержка, хорошие короткий период нелеченого психоза. Эти факторы могут помочь отобрать наиболее подходящих кандидатов для попытки прекращения приема терапии. Сроки также являются важным моментом, так как у пациентов, которые достигают ремиссии в течение трех месяцев в первые два года заболевания, более благоприятный прогноз⁷. Благополучный прогноз, по мнению некоторых исследо-

вателей, указывает на более высокую вероятность успешного уменьшения дозы или прекращения приема антипсихотика⁵.

Мы поддерживаем выводы, сделанные Correll и соавт., и надеемся, что имеющиеся данные литературы поставят под сомнение клиническую необходимость в долгосрочном использовании антипсихотиков при шизофрении. Тем не менее, хоть и не наверняка, долгосрочный прием антипсихотической терапии – это наиболее обыденный сценарий для пациентов с шизофренией. Мы поощряем интерес к возможности сокращения дозы и прекращения медикаментозного лечения у соответствующих групп пациентов.

Stephen R. Marder, Michael F. Zito

Desert Pacific Mental Illness Research, Education, and Clinical Center, Semel Institute for Neuroscience at UCLA, Los Angeles, CA, USA

Перевод: Пальчикова Е.И. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Резников М.К. (Воронеж)

(World Psychiatry 2018;17(2):165-166)

Библиография

1. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. World Psychiatry 2018;17:149-60.
2. Perkins DO, Gu H, Weiden PJ et al. J Clin Psychiatry 2008;69:106-13.
3. Jonsdottir HCB, Opjordsmoen S, Birkenaes AB et al. J Clin Psychopharmacol 2010; 30:169-75.
4. Day JC, Bentall RP, Roberts C et al. Arch Gen Psychiatry 2005;62:717-24.
5. Alvarez-Jimenez M, O'Donoghue B, Thompson A et al. CNS Drugs 2016;30:357-68.
6. Marder SR, Wirshing WC, Van Putten T et al. Arch Gen Psychiatry 1994;51:280-7.
7. Cassidy CM, Norman R, Manchanda R et al. Schizophr Bull 2010;36:1001-8.
8. Saks ER. The center cannot hold: my journey through madness. New York: Hyperion, 2007.

DOI:10.1002/wps.20519

Существует ли убедительное доказательство необходимости изменения рекомендаций для долгосрочного лечения шизофрении?

На протяжении десятилетий психиатры пытались остановить развитие феномена «вращающейся двери», который представляет собой прекращение применения антипсихотических препаратов пациентами с шизофренией, что приводит к рецидиву и необходимости повторного лечения, влекущего за собой долгосрочные повторные госпитализации с худшими исходами по сравнению с предыдущим эпизодом. Новые данные о долгосрочных исходах шизофрении¹, потенциальном уменьшении объема мозга², дофаминовой гиперчувствительности³, развивающейся на фоне приема нейролептиков, и результаты исследования «прекращения курса» у пациентов с первым психотическим эпизодом⁴ ставят под сомнение целесообразность данных попыток.

К. Роррег сказал бы, что научный прогресс осуществляется при том условии, что имеющееся знание ставится под сомнение новыми данными. Вопрос, однако, заключается в том, являются ли новые данные достаточно убедительными для того, чтобы вносить значительные изменения в рекомендации по лечению. Это сложный вопрос, поскольку важно рассматривать в совокупности большое количество различных данных. Вкратце, мое понимание актуальных данных таково.

Недавние исследования показали, что долговременное течение шизофрении не всегда является хроническим¹. Это открытие не ново, поскольку в ранних исследованиях, опубликованных в доантипсихотическую эру, содержались данные о том, что у значительной части пациентов наблюдалось улучшение, длившееся от нескольких лет до нескольких десятилетий (например, исследование Сюрри⁵). Полученные результаты не привлекли достаточного внимания, хотя они и являются хорошей новостью, поскольку, по моему мнению, главная роль врача – давать надежду. Наше клиническое видение может быть искажено, так как мы часто видим пациентов с неблагоприятными исходами. Те, у кого наблюдаются благоприятные исходы, могут не вернуться в клинику и «исчезнуть» из системы. Более того, многие другие исследования подтвердили, что приблизительно у 20% пациентов с первым эпизодом шизофрении не наблюдалось второго эпизода; это говорит о том, что каждый пятый пациент не обязательно должен подвергаться долгосрочному лечению, но, к сожалению, предсказать заранее, кто окажется этим «пятым» пациентом, невозможно.

Данные литературы об исходах шизофрении очень гетерогенны и с трудом поддаются интерпретации, в

особенности потому, что использовались различные критерии оценки исходов и исследовались различные популяции пациентов, а это ограничивает сопоставимость исследований, в рамках которых эти данные были получены. Но, согласно тщательно методологически выверенному обзору исследований в динамике, только у 13,5% пациентов наблюдалось выздоровление в долгосрочной перспективе⁶. Результаты большинства исследований из национального регистра показывают, что смертность среди нелеченых пациентов с шизофренией выше, чем среди пациентов, получавших антипсихотики⁷. В долгосрочной перспективе многочисленные побочные эффекты способствуют увеличению смертности у больных с шизофренией, но у психотических пациентов необходимо оценивать их в сопоставлении со склонностью к суицидальному поведению и пренебрежению к самому себе. В настоящее время доступны относительно безопасные антипсихотики (например, частичные агонисты дофамина) и многие побочные эффекты являются дозозависимыми.

Потенциальное уменьшение объема мозга, связанное с приемом антипсихотических препаратов, меня беспокоит. Поскольку я не являюсь ученым в сфере нейровизуализации, мне слож-

но понять, соотносится ли магнитуа уменьшения объема мозга с применением антипсихотиков и собственно патологическим процессом. Данная взаимосвязь была предметом одного исследования, в рамках которого было установлено, что когнитивные показатели леченых пациентов были лучше по сравнению с аналогичными показателями у нелеченых пациентов, несмотря на уменьшение объема мозга⁸.

То, что антипсихотики могут вести к дофаминовой гиперчувствительности, предполагалось с 70-х годов прошлого века³, и полученные данные исследований на животных свидетельствуют в пользу данной гипотезы. Мы изучали данный вопрос с различных углов зрения в рамках метаанализа⁹, но не обнаружили достаточных доказательств существования подобного эффекта у пациентов. Я считаю, что данные эффекты существуют, но, учитывая лучшие показатели профилактики психоза на фоне применения антипсихотиков по сравнению с плацебо⁹, они не полностью подтверждают превосходство антипсихотических препаратов над плацебо. В данном случае речь идет о пациентах, которые принимают их на протяжении продолжительного времени с целью подавления симптомов заболевания.

Wunderink и соавт.⁴ обнаружили лучшие функциональные исходы при 7-летнем последующем наблюдении после первого психотического эпизода пациентов, в отношении которых производилось снижение дозы и отмена препарата. Необходимо подчеркнуть, что это были именно пациенты *после первого эпизода* (данные не применимы к хроническим пациентам) *в ремиссии* (не все пациенты после первого эпизода достигают ремиссии) и то, что в начальной рандомизированной фазе полная отмена была возможна только у 20% пациентов (опять же эти «магические» 20%!). Выводы данного исследования представляются интересными, но фаза наблюдения в его рамках подразумевала естественное наблюдение, из-за чего трудно поверить в то, что лучшие исходы стали результатом отмены лечения. Необходимо воспроизведение исследований с лучшей методологией; если они подтвердят ранее полученные результаты, то тогда изменение рекомендаций действительно будет необходимым.

Главным контраргументом этим данным служит высокий риск рецидива при прекращении приема пациентами антипсихотиков. В течение одного года приема антипсихотики снижают риск рецидива с 64 до 27% у хронических пациентов и с 61 до 26% у пациентов после первого эпизода⁹. В рамках дру-

го системного обзора было установлено, что риск рецидива имеется у 77% нелеченых пациентов по сравнению с 3% пациентов с рецидивом, получавших лечение¹⁰. Очень долгосрочные плацебо-контролируемые исследования с периодом последующего наблюдения длительностью от 5 до 10 лет невозможны по методологическим причинам. Но в исследованиях, в рамках которых производилась отмена лечения, у хронических пациентов, состояние которых было стабилизировано в результате применения антипсихотиков на протяжении 3–6 лет перед рандомизацией, все еще было преимущество, так как риск рецидива среди них был выше при прекращении лечения, чем при его продолжении⁹.

Мы обнаружили, что величина эффекта антипсихотиков для предотвращения рецидива входит в число наибольших среди всех медикаментов (учитывая ограничения для подобных сравнений)¹¹. К примеру, антигипертензивные препараты снижают риск сердечно-сосудистых событий лишь с 18,1 до 14,1%¹¹, но целесообразность их применения не ставится под вопрос.

Для лечения острых состояний психиатры нередко применяют научно обоснованную нерациональную полимедикаментозную терапию антипсихотиками в высоких дозах. Этого нужно избегать, когда возможно. Если подобные стратегии все же применялись, первым шагом к поддерживающей фазе является снижение избыточных доз (к примеру, до середины диапазона) и устранение полипрагмазии. Это применимо ко *всем* пациентам. Затем необходимо разделить пациентов на *хронических* и пациентов *после первого эпизода*. Среди последних у 20% не разовьется второй эпизод, а у некоторых из них и вовсе могло не быть шизофрении. К примеру, может быть очень сложно дифференцировать шизофрению от психозов, вызванных злоупотреблением наркотических веществами. Для пациентов после первого эпизода терапия по предотвращению рецидива является таким же преимуществом, как и для пациентов после многочисленных эпизодов, и терапия на протяжении 1–2 лет является обоснованной⁹, но пациенты в ремиссии могут поставить вопрос о том, нужна ли им долгосрочная терапия. Поскольку рецидив обычно случается лишь месяцы спустя после прекращения приема антипсихотиков, а также если принимать во внимание дофаминовую гиперчувствительность, любое снижение доз должно производиться с максимальной осторожностью (влиятельная консенсусная конференция рекомендует снижать дозы не более чем на 20% каждые 6 мес¹²). В отношении пациентов, у

которых наблюдались множественные эпизоды и которые неоднократно пытались снизить дозу и прекратить лечение, снижение дозы не рекомендовано, особенно если не наблюдается выраженных побочных эффектов.

Наконец, следует учитывать клинические обстоятельства. Пациент, у которого острый эпизод был коротким и мягким, а диагноз – сомнительным или у которого наблюдаются выраженные побочные эффекты, вероятно, наиболее готов к последовательному снижению дозы. Если в остром периоде имела место суицидальная попытка или акт агрессивного поведения (с такими потенциально тяжелыми последствиями для пациента, как принудительное лечение), то необходимость снижения дозы ставится под сомнение. Если у пациента наблюдается улучшение, но симптомы сохраняются и в условиях лечения, то снижение дозы в этом случае контринтуитивно. Ввиду субъективности оценки исходов психических расстройств, интерпретация их варьирует. В будущем данные должны быть представлены таким образом, чтобы пациенты смогли принимать решение относительно лечения самостоятельно.

Stefan Leucht

Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technische Universität München Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany

Перевод: Чибикова Е.Ю. (Самара)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2018;17(2):166-167)

Библиография

1. Morgan C, Lappin J, Heslin M et al. Psychol Med 2014;44:2713-26.
2. Huhtaniska S, Jaaskelainen E, Hirvonen N et al. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2017;32:e2574.
3. Chouinard G, Jones BD. Am J Psychiatry 1980;137:16-21.
4. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. JAMA Psychiatry 2013;70:913-20.
5. Ciompi L. Schizophr Bull 1980;6:606-18.
6. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N et al. Schizophr Bull 2013;39:1296-306.
7. Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P et al. Psychol Med 2017;47:2217-28.
8. Lesh TA, Tanase C, Geib BR et al. JAMA Psychiatry 2015;72:226-34.
9. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. Lancet 2012;379:2063-71.
10. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Schizophr Res 2014;152:408-14.
11. Leucht S, Hierl S, Dold M et al. Br J Psychiatry 2012;200:97-106.
12. Kissling W, Kane JM, Barnes TR et al. In: Kissling W (ed). Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia. Heidelberg: Springer, 1991:155-63.

DOI:10.1002/wps.20520

Поддерживающее лечение антипсихотиками при шизофрении и важность предотвращения рецидива

В статье, подготовленной Correll и соавт.¹, содержится критический обзор литературы, касающейся поддерживающего лечения антипсихотиками при шизофрении. Эта тема является важной, но в то же время малоизученной. Недостаточное количество долгосрочных исследований с качественной методологией делает сложным формирование обоснованных заключений в том, что касается соотношения «риск–польза» продолжительного применения антипсихотиков. Однако в этой же статье приводится исчерпывающий обзор преимуществ и недостатков такого лечения. Клиницистам определенно стоит тщательно ознакомиться с данной статьей.

Несмотря на описанные преимущества, известно, что долгосрочное применение антипсихотиков ассоциировано с существенными рисками, связанными с безопасностью, нежелательными реакциями и другими неблагоприятными последствиями. По вышеописанным причинам и пациенты, и клиницисты должны продолжить рассматривать возможность полного прекращения лечения на определенном этапе. В то время как возможность успешного прекращения применения антипсихотиков после положительного ответа на терапию была бы очень благоприятной перспективой, в реальности не существует стратегий, которые могли бы способствовать достижению данной цели. Несмотря на то что мы предприняли максимальные усилия, при прекращении лечения часто наблюдаются обострения хронического процесса, а симптомы носят рекуррентный характер. Кроме того, это отрицательно сказывается на работоспособности, автономии, способности к самостоятельному существованию и качестве жизни пациента².

Существует несколько важных аспектов, касающихся природы рецидива, которые и клиницисты, и пациенты должны учитывать при обсуждении возможности прекращения терапии антипсихотиками.

Во-первых, процент рецидива при прекращении терапии антипсихотиками даже после единичного психотического эпизода выше, чем принято считать. В недавно опубликованном систематическом обзоре содержатся данные о существенной доле рецидивов спустя 1 год, составляющей 77%,

и доле рецидивов спустя два года, составляющей 90%³.

Во-вторых, не существует в клиническом смысле полезных предикторов, показывающих, у каких индивидов последствия отмены антипсихотического лечения будут наиболее благоприятными. По результатам одного исследования с малой выборкой было контринтуитивно установлено, что у пациентов, демонстрирующих более благоприятный ответ на терапию, обнаруживался вместе с тем и высокий риск рецидива⁴.

В-третьих, не существует надежных признаков приближающегося рецидива, а применение средств экстренной терапии не всегда позволяет предотвратить развивающийся рецидив. Данные исследований свидетельствуют о том, что после возникновения первого психотического эпизода порог рекуррентности болезни снижается⁵. В отличие от первого эпизода, при котором дебют болезни носит постепенный характер, а продромальные симптомы проявляются на протяжении нескольких месяцев и даже лет, второй и последующие эпизоды развиваются резко, без достоверных настораживающих признаков, при этом тяжесть симптомов резко нарастает до уровней, сходных с таковыми при предыдущих эпизодах⁶. Следовательно, прекращение лечения, даже при условии тщательного последующего наблюдения и немедленного возобновления лечения, усиливает риск развернутого психоза для пациентов. Это свидетельствует о том, что часто упоминаемая стратегия «целенаправленного прекращения лечения» – тщательный мониторинг состояния пациентов при снижении доз и прекращении лечения и немедленное возобновление при появлении первых признаков рецидива – может оказаться неэффективной.

В-четвертых, большая длительность периода лечения, предшествовавшего прекращению лечения, не снижает риск рецидива. Результаты исследований, в рамках которых сопоставлялись результаты прекращения лечения, длившегося два года в одном случае и 6 месяцев в другом, показали сходный процент рецидивов при различной продолжительности лечения⁷. Хотя последствия прекращения более длительного лечения не исследовались, нет оснований полагать, что

повышение продолжительности лечения снизит риск рецидива при его прекращении.

Наконец, не выявлено стратегий прекращения лечения, повышающих шансы на успешную отмену терапии антипсихотиками. Как отмечают Correll и соавт.¹, несмотря на то что психосоциальная интервенция рассматривается как эффективное дополнительное лечебное мероприятие, она не может служить заменой терапии антипсихотиками. Более того, другие подходы, такие как последовательное снижение дозы с последующим прекращением лечения, не показали своей эффективности.

Существуют серьезные психосоциальные риски, связанные с рецидивом болезни. К примеру, имеется риск развития ауто- или гетероагрессивного поведения. Кроме того, рецидивы могут негативно сказаться на дружеских и личных отношениях, а также отрицательно повлиять на обучение и трудоспособность. Они могут способствовать сокращению автономии, стигматизации и служить причиной выраженного стресса как у самих пациентов, так и у членов их семей. Вдобавок рецидивы способствуют росту экономического бремени лечения шизофрении.

В дополнение ко всем вышеперечисленным негативным психосоциальным последствиям рецидива, также существует риск биологического вреда. В то время как ответ на возобновление терапии антипсихотиками после рецидива может различаться, у некоторых пациентов наблюдается долговременный сниженный ответ на терапию и, что важно, лечение оказывается безрезультатным приблизительно у одного из шести пациентов. Безуспешность терапии не зависит от того, первый ли это рецидив или последующий, даже при условии немедленного возобновления лечения при появлении признаков рецидива⁸.

Ввиду всех перечисленных связанных с рецидивом рисков, а также очевидной эффективности приема антипсихотиков для предотвращения рецидива⁹, подтвержденной исследованиями, тот факт, что клиницисты продолжают отдавать предпочтение предотвращению рецидивов путем продолжительного применения антипсихотиков, является закономерным. Эта тенденция существует несмотря

на значительное бремя нежелательных реакций, вызванных приемом антипсихотиков. Это бремя может быть уменьшено путем рационального подбора антипсихотического средства для пациента с учетом его индивидуальных особенностей и приема наименьшей эффективной дозы препарата. Также существует необходимость разработки новых антипсихотиков, которые бы лучше переносились пациентами и демонстрировали бы более высокую эффективность при непрерывном лечении, включая инъекционные депо-препараты длительного действия.

Наконец, существует острая необходимость проведения дальнейших исследований, направленных как на более качественное выявление тех пациентов, у которых в наибольшей степени вероятен благоприятный

исход прекращения лечения, так и на более точное распознавание ранних признаков приближающегося рецидива, а также на разработку стратегий лечения, направленных на достижение максимально успешных исходов прекращения лечения. В настоящее же время наиболее оптимальным вариантом является длительное поддерживающее лечение антипсихотиками в предельно низких терапевтических дозах и с наилучшей переносимостью.

Robin Emsley

Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa

Перевод: Чибикова Е.Ю. (Самара)

Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2018;17(2):168-169)

Библиография

1. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. World Psychiatry 2018;17:149-60.
2. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al. Am J Psychiatry 2005;162:441-9.
3. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Schizophr Res 2014;152:408-14.
4. Gaebel W, Riesbeck M, Wolwer W et al. Schizophr Res 2016;170:168-76.
5. Schooler NR, Keith SJ, Severe JB et al. Arch Gen Psychiatry 1997;54:453-63.
6. Emsley R, Chiliza B, Asmal L et al. BMC Psychiatry 2013;13:50.
7. Emsley R, Nuamah I, Hough D et al. Schizophr Res 2012;138:29-34.
8. Emsley R, Chiliza B, Asmal L. Schizophr Res 2013;148:117-21.
9. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. Cochrane Database Syst Rev 2012;5: CD008016.

DOI:10.1002/wps.20521

Долгосрочное лечение шизофрении антипсихотиками: извечный спор

Множество мыслей приходит на ум при обращении к недавнему спору о соотношении «риск–польза» поддерживающего лечения антипсихотиками пациентов с шизофренией.

Во-первых, представляется сложным объяснить, почему одно из лучших задокументированных открытий в исследовании лечения в психиатрии, а именно – тот факт, что продолжительное применение антипсихотиков способствует профилактике рецидива у трех пролеченных больных на одного излеченного¹ (показатель, который может быть предметом зависти для остальных медицинских специальностей), ставится под вопрос по результатам исследований с субоптимальной методологической скромностью².

Во-вторых, возникает вопрос, почему исторические гипотезы вроде «психоза гиперчувствительности»³, которые никогда не были доказаны, внешне переживают второе рождение.

В-третьих, интересно отметить, как выдающиеся исследователи, изучая определенную тему и основываясь на одном и том же наборе данных, приходят, по крайней мере подсознательно, к противоречащим друг другу заключениям, с одной стороны, оправдывая рациональное применение антипсихотиков⁴, а с другой – высказывая предупредительную критику⁵.

Наконец, я нахожу обескураживающим то обстоятельство, что тщательно разработанные клинические испытания, соответствующие как требованиям академической психофармакологии, так и правилам регистрирую-

щих органов, все еще обсуждаются со скептицизмом, связанным с почти параноидным стремлением обеспечить качество, поскольку они «спонсируются производителями».

Позвольте мне внести ясность: я полностью поддерживаю разрушение иконоборческой парадигмы в том случае, если это основано на доказательствах. Ведущими принципами научного исследования являются воспроизведение или фальсифицирование. Однако мне, по моему скромному опыту, не удалось получить обоснованных данных из значительного количества клинических исследований, что ставит под вопрос тот факт, что применение нейролептиков способствует профилактике рецидива при шизофрении. Излишне упоминать о том, что это не делает очевидной необходимость корректировки более тонких деталей профилактики рецидива. Совсем недавно требования к результатам лечения вышли за пределы одной только профилактики рецидива психотических симптомов. Это приводит меня от более общих моментов к вопросам, которых более конкретно касается обзор, выполненный Cogell с соавт.⁶. В то время как авторы приводят продуманное, рациональное и наиболее клинически полезное обсуждение темы, два вопроса, по моему мнению, заслуживают отдельного рассмотрения. Один из них касается оценки исходов, а другой – психосоциальных исходов.

Я предпочел бы разработать методологию оценки с трех позиций: диаг-

ноз, мониторинг безопасности и количественное определение психосоциальных исходов. Что касается первого пункта, то здесь необходимо признать: шизофрения до сих пор является расплывчатой концепцией. Несмотря на усилия составителей DSM-5 и готовящейся к публикации МКБ-11, гетерогенность синдрома, прослеживаемая как в психопатологических проявлениях, так и в нейробиологических основах, оставляет нас с определенной степенью диагностической неопределенности. Очевидно, что такая неоднородность сказывается на качестве клинических исследований, предоставляя нам определенную степень варибельности даже при рассмотрении таких четко очерченных исходов, как рецидив симптомов. Это указывает на то, что, как и практически во всех остальных областях медицины, мы опираемся на данные, собранные на основании средних значений, что позволяет нам лишь частично предсказать индивидуальные исходы. Несмотря на то что к персонализированной медицине стремятся многие, и в нашей области в том числе, это еще не стало клинической реальностью, хотя все же есть свет в конце туннеля⁷.

Проблемой, кажущейся несколько более легкой для разрешения, является надежность оценки безопасности и переносимости. Многие исследователи все еще опираются на спонтанные отчеты о нежелательных реакциях. Эти данные весьма ненадежны, особенно если речь идет о коммуникативных и когнитивных нарушениях.

Стандартизированные шкалы для оценки нежелательных реакций, такие как, например, шкала для оценки двигательных побочных эффектов со стороны экстрапирамидной системы, должны быть внедрены в клинические испытания, особенно в фазы II и III. Выраженное расхождение между оценками, произведенными по шкалам или по субъективным ощущениям, уже довольно полно описано в отношении тех же нежелательных реакций со стороны двигательной сферы⁸.

В данном контексте я также хотел бы подчеркнуть сложности достоверного документирования психосоциальных исходов, начиная с трудностей, возникающих при субъективной или объективной оценке качества жизни пациента, страдающего от искажения реальности. Это представляется еще более сложным ввиду влияния социокультурного и геополитического разнообразия в рамках мультицентровых и зачастую международных клинических исследований. Это применимо и к оценке других психосоциальных исходов, таких как процент безработицы, который сильно варьирует в зависимости от региональных особенностей. Даже внутри одной страны участие в исследовании пациентов с разным социально-экономическим профилем значительно усложняет интерпретацию результатов.

Наконец, я хотел бы подчеркнуть важность стигматизации и дискриминации с двух разных точек зрения, а именно: с точки зрения психотического рецидива, с одной стороны, и побочных эффектов медикаментозного лечения – с другой. Что касается последнего, наиболее опытные специалисты в нашей области еще помнят пациентов с тяжелым паркинсонизмом и акатизией, которые если не пол-

ностью устранимы, то как минимум значительно менее выражены на фоне приемов антипсихотиков нового поколения. Помимо субъективного дискомфорта, испытываемого пациентами, которые столкнулись с побочными эффектами со стороны двигательной системы, снижается и стигматизация пациентов, получающих лечение, так как внешние двигательные проявления менее заметны.

С другой, но сходной позиции, стигма и дискриминация могут быть последствиями собственно психотических симптомов, поскольку негативное впечатление, возникающее в результате влияния необычного, эксцентричного, а иногда даже опасного поведения на психосоциальную реинтеграцию, недостаточно принимается во внимание. Хорошо задокументированным является тот факт, что снижение дозы антипсихотика до критического уровня или отмена препарата увеличивают риск остаточных симптомов и/или рецидива⁹. В идеальном мире общество находило бы приемлемым определенный уровень выраженности симптоматики, при условии что сам пациент при этом не испытывает субъективного страдания, но пока, к сожалению, мы не живем в этом идеальном мире и по-прежнему симптомы болезни, с которыми сталкиваются пациенты с шизофренией, служат причиной значительной стигматизации и дискриминации, что нельзя не учитывать.

В целом, я полностью согласен с Correll и соавт. в том, что значительная часть имеющихся данных все еще свидетельствует в пользу рационального и обоснованного поддерживающего лечения антипсихотиками у большинства пациентов, страдающих шизофренией. Вовлечение пациентов

и значимых для них фигур в процесс лечения является непереносимым условием. Кроме того, регулярная оценка соотношения «риск–польза» и коррекция дозы, основанная на наблюдении за симптомами и уровнями переносимости и безопасности, являются очевидным требованием. Несмотря на то что пока у нас нет инструментов, которые позволяли бы обеспечить персонализированную медицинскую помощь, индивидуальный подход, основанный на вышеупомянутых аспектах, позволяет оптимизировать ведение каждого пациента с этим тяжелым расстройством психики.

W. Wolfgang Fleischhacker

Division of Psychiatry I, Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

Перевод: Чибикова Е.Ю. (Самара)

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

(World Psychiatry 2018;17(2):169-170)

Библиография

1. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. Lancet 2012;379:2063-71.
2. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. JAMA Psychiatry 2013;70:913-20.
3. Chouinard G, Jones BD. Am J Psychiatry 1980;137:16-21.
4. Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW et al. Am J Psychiatry 2017;174:840-9.
5. Murray RM, Quattrone D, Natesan S et al. Br J Psychiatry 2016;209:361-5.
6. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. World Psychiatry 2018;17:149-60.
7. DeLisi LE, Fleischhacker WW. Curr Opin Psychiatry 2016;29:187-9.
8. Widschwendter CG, Karayal ON, Kolluri S et al. Int J Neuropsychopharmacol 2015;18(12).
9. Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H et al. Schizophrenia Bull 2011;37:788-99.

DOI:10.1002/wps.20542

Препараты-антипсихотики: проблемы и перспективы

Шестьдесят лет назад хлорпромазин впервые был применен для лечения шизофрении, и теперь стоит вспомнить, с чего все началось. В 50-е годы прошлого века еще не было известно, что дофамин является нейротрансммитером, как работают антипсихотики, на какие симптомы они воздействуют и воздействуют ли вообще¹. Сейчас мы знаем, что дофамин – нейротрансммиттер, что все антипсихотики блокируют дофаминовые рецепторы, и, как указали Correll и соавт. в своем замечательном обзоре, результаты обширных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований безоговорочно доказы-

вают, что они эффективны как для лечения острых психотических эпизодов, так и для профилактики психотических эпизодов на короткие и средние сроки.

Недавно проведенный метаанализ, объединяющий данные проводимых в течение 60 лет плацебо-контролируемых исследований, показал, что стандартизированное различие средних значений (standardized mean difference – SMD) между антипсихотиками и плацебо составляет 0,38 с более значительным эффектом в отношении позитивных симптомов (SMD = 0,45), чем в отношении негативных симптомов (SMD = 0,35), качества

жизни (SMD = 0,35) или депрессии (SMD = 0,27)³. Данный эффект от лечения в числовом выражении сопоставим или даже более выражен, чем эффект от препаратов, используемых при соматических болезнях, включая применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с целью снижения частоты сердечно-сосудистых событий и смертности по причине гипертонии (SMD = 0,16), а также применение статинов с целью снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта (SMD = 0,15)⁴. Очевидно, что мы прошли большой путь с 50-х годов XX в., но, несмотря на то что

мы получили много надежных данных по применению антипсихотиков, в наших знаниях все еще хватает фундаментальных пробелов.

Один из наиболее явных таких пробелов состоит в том, что мы все еще не можем окончательно сказать, какова должна быть оптимальная продолжительность применения антипсихотиков после того, как пациент вышел из острого психотического эпизода. В настоящее время многие пациенты получают антипсихотическое лечение на долговременной основе, а то и в течение всей жизни, с целью уменьшения частоты и снижения тяжести рецидивов, значительно ухудшающих качество жизни пациентов.

В том случае, если у пациентов не наблюдается симптомов болезни, но возникают такие побочные эффекты, как прибавка массы тела, способствующая снижению продолжительности жизни и ее качества, соотношение «риск – польза от предотвращения риска» должно быть тщательно сбалансировано. Тем не менее Cogrell и соавт. подчеркивают, что данные небольшого количества двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют в пользу применения профилактического лечения в течение двух-трех лет. В то же время результаты некоторых натуралистических исследований доказывают необходимость продолжения лечения по истечении вышеуказанных сроков. Внутренние ограничения дизайнов таких исследований приводят к тому, что вопрос остается неразрешенным, а рекомендации – неокончательными.

Нам понадобятся более длительные и более масштабные рандомизированные контролируемые исследования. Это будет нелегко, но в других областях медицины уже справились с подобной проблемой. К примеру, что касается упоминавшихся выше ингибиторов АПФ и статинов, существует несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, насчитывающих несколько тысяч пациентов. Эти исследования примерно на два порядка больше по числу включенных пациентов и в пятьдесят раз продолжительнее, чем типичные долгосрочные рандомизированные контролируемые исследования при шизофрении. Большой размер выборки обеспечивает возможность более долгосрочного последующего наблюдения, учета изменений в лечении и исключения из исследований. Вероятно, нам понадобятся новые методы для работы, в частности международные академические консорциумы и партнерство с фармацевтическими производителями и правитель-

ством для увеличения масштабов исследований.

Cogrell и соавт. также подчеркивают гетерогенность собственно шизофрении, которая становится особенно очевидна при исследовании нейробиологических механизмов, клинических проявлений, течения болезни и ответа на терапию⁵.

Резистентность к лечению, возможно, является наиболее клинически значимым проявлением гетерогенности болезни среди пациентов с шизофренией и остается предметом споров, касающихся ее патофизиологических механизмов, диагностики и клинической тактики. Предполагается, что с резистентностью сталкивается около трети пациентов, а приблизительно 15% пациентов демонстрируют резистентность непосредственно с самого дебюта болезни⁷. Более того, у нас нет способа выявить индивидов, которые дадут благоприятный ответ на терапию.

Таким образом, большое количество пациентов в настоящее время получают антипсихотики, несмотря на то что ответ на терапию антагонистами дофамина маловероятен. Возможно, решением данной проблемы станет выявление биомаркеров, которое позволило бы стратифицировать болезнь, к примеру, по принципу наибольшей вероятности ответа на терапию антагонистами дофамина, а в будущем – и на терапию новыми средствами, не являющимися блокаторами дофамина.

Как показывают и данные исследований, и клинический опыт, применяемая в настоящее время антипсихотическая терапия более эффективна в отношении позитивных симптомов, в то время как воздействие на негативные и когнитивные симптомы остается проблематичным. Когнитивные симптомы в наибольшей степени обусловлены плохими функциональными исходами при шизофрении⁸, но применяемые в настоящее время средства не воздействуют на них. На самом деле существуют основания предположить, что блокаторы дофамина сами по себе могут вызывать негативные и когнитивные симптомы у пациентов с шизофренией⁹. Некоторые пациенты могут находить применение антипсихотиков попросту неприятным, поскольку оно приводит к возникновению побочных эффектов. Это подчеркивает необходимость решения еще одной проблемы – необходимости разработки лекарственных средств, которые представляют собой нечто большее, чем антипсихотик, и не вызывают дискомфорта у пациентов при длительном их применении, если оно необходимо.

Последняя проблема – то, что применяемые в настоящее время антипси-

хотики не являются болезнью-модифицирующими. Предполагается, что симптомы шизофрении – это результат пресинаптической стриарной дофаминовой дисфункции¹⁰, хотя применяемые в настоящее время антипсихотики являются пост-синаптическими по механизму действия. Таким образом, они блокируют последствия пресинаптической дофаминовой дисфункции, но не влияют на собственно дофаминовую дисфункцию, лежащую в основе болезни, которая сохраняется даже после долговременного лечения. Это служит возможным нейробиологическим объяснением того, что рецидив происходит на фоне прекращения антипсихотического лечения.

Сосредоточившись на вышеописанной аномалии или на факторах, способствующих ее возникновению, можно было бы разработать средства с лучшей переносимостью и большей эффективностью при долгосрочном применении. В широком смысле, глутаматергическая и ГАМКергическая системы оказывают возбуждающее и тормозящее действие, в том числе и на дофаминовую систему. Генетические исследования вариантов количества копий среди пациентов с шизофренией указывают на то, что аномалии в обеих нейротрансмиттерных системах могут критически сказываться на дофаминовой регуляции¹¹. Подобные открытия говорят о том, что воздействие на глутаматергическую и ГАМКергическую регуляцию подкорковой дофаминовой функции может модифицировать патофизиологические механизмы и даже являться болезнью-модифицирующим. Взаимодействие между психосоциальными факторами и биологическими изменениями подчеркивает потенциал психологического болезнью-модифицирующего лечения¹².

Очевидно, что с 50-х годов прошлого века мы прошли большой путь в плане понимания патофизиологии шизофрении и ее лечения, но это порождает новые проблемы и вопросы. Вероятнее всего, антипсихотики еще долго будут ключевой частью терапевтического арсенала, поэтому нам следует решать поставленные вопросы.

**Oliver H. Howes¹⁻³,
Stephen J. Kaar¹**

¹Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ²Medical Research Council London Institute of Medical Sciences, London, UK; ³Institute of Clinical Sciences, Imperial College, Hammersmith Hospital Campus, London, UK

Перевод: Чибикова Е.Ю. (Самара)

Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2018;17(2):170-171)

Библиография

1. Howes O, McCutcheon R, Stone J. *J Psychopharmacol* 2015;29:97-115.
2. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. *World Psychiatry* 2018;17:149-60.
3. Leucht S, Leucht C, Huhn M et al. *Am J Psychiatry* 2017;174:927-42.
4. Leucht S, Hierl S, Kissling W et al. *Br J Psychiatry* 2012;200:97-106.
5. Brugger SP, Howes OD. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1104-11.
6. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. *Am J Psychiatry* 2016;174:216-29.
7. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M et al. *Psychol Med* 2016;46:3231-40.
8. Green MF. *J Clin Psychiatry* 2016;77(Suppl. 2): 8-11.
9. Kirschner M, Aleman A, Kaiser S. *Schizophr Res* 2017;186:29-38.
10. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK et al. *Am J Psychiatry* 2012;169:1203-10.
11. Pocklington AJ, Rees E, Walters JT et al. *Neuron* 2015;86:1203-14.
12. Howes OD, Murray RM. *Lancet* 2014;383:1677-87.

DOI:10.1002/wps.20522

Малоиспользуемые возможности оптимизации долговременного лечения шизофрении

Ежедневно во всем мире миллионы людей применяют антипсихотики, а тысячи врачей их назначают и отслеживают процесс лечения. В своем обзоре Correll и соавт.¹ подчеркивают проблемы долгосрочного применения данных препаратов. Здесь мы продолжим дальнейшее обсуждение данных вопросов, основываясь на дополнительных литературных данных и данных когортных исследований, проведенных в Финляндии²⁻⁶.

Тремя краеугольными камнями долгосрочного лечения шизофрении являются рациональное применение антипсихотиков, дополнительное психосоциальное вмешательство и оптимальная тактика лечения. Correll и соавт. осветили ключевые данные и проблемы, связанные с первым и вторым краеугольными камнями. Может ли оптимальная тактика лечения облегчить эти проблемы?

Тактика лечения – процесс, направленный на безопасное и эффективное применение лечения и оптимизацию его исходов⁷. Были выдвинуты многочисленные модели тактики лечения^{2,7}, но на настоящий момент нет ни доступных систематических обзоров, ни метаанализов, ни универсальных рекомендаций по лечению. Недостаточное количество данных о содержании и экономической эффективности оптимальной терапии антипсихотиками должно быть восполнено разработкой организационных практик.

Надлежащие подходы к тактике лечения включают совместное принятие решений по поводу назначения лекарственных средств, длительности периода последующего наблюдения и мониторинга с регулярными интервалами⁷. Кроме того, правильное документирование ответа на лечение, непрерывности и координирования оказываемой помощи должно осуществляться хорошо подготовленным междисциплинарным коллективом. Однако в клинической практике тактика лечения зачастую является субоптимальной^{6,7}. Пациенты с шизофренией, у которых имеют место когнитивные нарушения, снижение мотива-

ции и/или низкий доход, подвержены повышенному риску неадекватной тактики лечения.

Важными принципами лечения являются отказ от применения максимальных доз и полипрагмазии в пользу наиболее низких эффективных и переносимых доз, выбор антипсихотика с минимальными побочными эффектами и осуществление психосоциального вмешательства. К примеру, максимальное задействование психосоциальной помощи и оптимизация тактики лечения способствовали снижению доз антипсихотиков с 370 до 160 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте среди пациентов с острым психозом², принадлежащих к финскому терапевтическому сообществу. Однако в настоящее время все еще имеет место применение антипсихотиков в высоких дозах как реакция на недостаточную психосоциальную поддержку и не вполне проработанную тактику лечения.

Актуальные практические рекомендации не специфичны в отношении указания максимальных доз, алгоритмов снижения дозы, определения поддерживающей дозы и прекращения применения антипсихотиков. В рекомендациях не прописан план снижения дозы (т. е. на каком этапе течения болезни, через какой период времени это следует делать). Подобная неопределенность может подталкивать клиницистов к установлению высокой планки при снижении дозы или отмене препарата с учетом потенциальных рисков. На практике изменение дозы антипсихотика производится в соответствии с показателями и мониторингом клинического ответа у каждого отдельно взятого пациента. Подобный подход подразумевает рациональную тактику лечения.

Жизненно важной целью долгосрочного применения антипсихотиков при оптимальной тактике является минимизация таких нежелательных эффектов, как поздняя дискинезия, прибавка массы тела или метаболические нарушения. Нежелательные эффекты, вызванные длительным применением антипсихотиков, зачастую являются

кумулятивными за многолетний период. Метаанализ выявил взаимосвязь между длительным применением антипсихотиков и изменением объема мозга⁸. Антипсихотики также могут влиять на мозговую пластичность и когнитивные функции. Побочные эффекты, связанные с работой мозга, являются дозозависимыми: высококумулятивные дозы вызывают мозговые повреждения³ и когнитивное снижение⁵. Фокусирование внимания на побочных эффектах и подбор дозы с целью установления максимально низкой переносимой дозы могут также способствовать снижению драматически высокой некомплаентности пациентов с шизофренией⁹.

Как указали Correll и соавт., имеются значительные методологические проблемы в исследовании долгосрочного применения антипсихотиков. Научные данные о снижении дозы или прекращении лечения в основном основаны на обсервационных исследованиях, подверженных потенциальным смещениям выборки. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) могут помочь лишь в определении краткосрочной эффективности и нежелательных эффектов. В рамках подобных исследований упрощается анализ комплексных взаимодействий между мозгом, окружающей средой, эффектом от лекарственных препаратов и уходом. РКИ не нацелены на выявление ни подгрупповых эффектов, ни недостатков и преимуществ долговременного применения препаратов.

Кроме того, остро стоят проблемы низкой приверженности пациентов терапии и их выбытия из исследования. Эффективная тактика лечения может способствовать разрешению этих проблем. В когортном исследовании, проведенном в Северной Финляндии³⁻⁶ в 1966 г., нами изначально наблюдался низкий показатель количества пациентов за период 9-летнего последующего наблюдения (44%). Приложение максимальных усилий для оптимизации тактики, например таких, как домашние визиты, способ-

ствовало росту показателя числа пациентов в последующих периодах наблюдения (67%).

На данный момент в поле нашего зрения нет прорывных открытий в области терапии антипсихотиками. Применяемые в настоящее время антипсихотики снижают выраженность симптомов болезни, но не восстанавливают утраченные сложные мозговые функции. Многие пациенты (как и клиницисты) не используют эти препараты оптимально, несмотря на то что их эффективность достаточно высока. Улучшение тактики лечения и, следовательно, соотношения «риск–польза» антипсихотиков является реалистичной целью на ближайшее будущее.

В целом, существующие рекомендации и стандарты содержат информацию о том, как применять антипсихотики на групповом уровне и в течение первых лет болезни. Долгосрочное применение, улучшение навыков оптимизации тактики лечения и служб изучены недостаточно. Важно знать, чего не следует предпринимать, нацеливаясь на долгосрочное улучшение тактики лечения. Не оставляйте пациента с препаратом один на один. Не забывайте о важности

интеллектуальной составляющей психообразования и социальной поддержки пациентов и их близких. Не оставайтесь равнодушными или не осведомленными об отношении пациента к препарату, приверженности лечению и негативном опыте. Используйте не только свой мозг, но и сердце и эмпатию. Не берите на себя в одиночку (несмотря на то что вы обладаете необходимой квалификацией и опытом) ответственность за долгосрочное лечение, вовлекайте коллег как из сферы психиатрии, так и из сферы соматической медицины, обеспечивайте непрерывность оказываемой помощи и организационную поддержку.

Эффективность и соотношение «риск–польза» для антипсихотиков не являются окончательными. Их можно улучшить путем оптимизации тактики лечения, особенно в течение первых лет болезни.

Matti Isohanni¹, Jouko Miettunen^{1,2}, Erika Jääskeläinen¹⁻³, Jani Moilanen¹, Anja Hulkko^{1,2}, Sanna Huhtaniska^{1,2}

¹Center for Life Course Health Research, University of Oulu, Oulu, Finland; ²Medical Research Center Oulu,

Oulu University Hospital and University of Oulu, Oulu, Finland; ³Department of Psychiatry, Oulu University Hospital, Oulu, Finland

Перевод: Чибикова Е.Ю. (Самара)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2018;17(2):172-173)

Библиография

1. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. World Psychiatry 2018;17:149-60.
2. Isohanni M. Acta Universitatis Ouluensis 1983;D111:5.
3. Vejjola J, Guo JY, Moilanen JS et al. PLoS One 2014;9:e101689.
4. Moilanen J, Naapea M, Miettunen J et al. Eur Psychiatry 2013;28:53-8.
5. Husa AP, Rannikko I, Moilanen J et al. Schizophr Res 2014;158:134-41.
6. Nykänen S, Puska V, Tolonen J-P et al. Psychiatry Res 2016;235:160-8.
7. Howard PB, El-Mallakh P, Miller AL. Psychiatr Serv 2009;60:929-35.
8. Huhtaniska S, Jääskeläinen E, Hirvonen N et al. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2017;32:e2574.
9. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S et al. J Clin Psychopharmacol 2016;36:355-71.

DOI:10.1002/wps.20523

Экспериментальное полевое исследование надежности диагнозов МКБ-11 для наиболее обременяющих психических расстройств: результаты исследования на взрослых пациентах в условиях оказания помощи в области психического здоровья 13 стран

Geoffrey M. Reed^{1,2}, Pratap Sharan³, Tahilia J. Rebello^{1,4}, Jared W. Keeley⁵, María Elena Medina-Mora², Oye Gureje⁶, José Luis Ayuso-Mateos⁷, Shigenobu Kanba⁸, Brigitte Khoury⁹, Cary S. Kogan¹⁰, Valery N. Krasnov¹¹, Mario Maj¹², Jair de Jesus Mari¹³, Dan J. Stein¹⁴, Min Zhao¹⁵, Tsuyoshi Akiyama¹⁶, Howard F. Andrews^{4,17}, Elson Asevedo¹³, Majda Cheour¹⁸, Tecelli Domínguez-Martínez^{2,19}, Joseph El-Khoury⁹, Andrea Fiorillo¹², Jean Grenier²⁰, Nitin Gupta²¹, Lola Kola⁶, Maya Kulygina¹¹, Itziar Leal-Leturia⁷, Mario Luciano¹², Bulumko Lusu¹⁴, J. Nicolas I. Martínez-López², Chihiro Matsumoto²², Lucky Umukoro Onofa²³, Sabrina Paterniti²⁴, Shivani Purnima³, Rebeca Robles², Manoj K. Sahu²⁵, Goodman Sibeko¹⁴, Na Zhong¹⁵, Michael B. First^{1,4}, Wolfgang Gaebel²⁶, Anne M. Lovell²⁷, Toshimasa Maruta²⁸, Michael C. Roberts²⁹, Kathleen M. Pike¹

¹Department of Psychiatry, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA, ²National Institute of Psychiatry Ramón de la Fuente Muñiz, Mexico City, Mexico, ³Department of Psychiatry, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India, ⁴New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA, ⁵Department of Psychology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA, ⁶Department of Psychiatry, University of Ibadan, Nigeria, ⁷Department of Psychiatry, Universidad Autonoma de Madrid, IIS-P and Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, Spain, ⁸Department of Neuropsychiatry, Kyushu University, Fukuoka City, Japan, ⁹Department of Psychiatry, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon, ¹⁰School of Psychology, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada, ¹¹Moscow Research Institute of Psychiatry, National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation, ¹²Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy, ¹³Department of Psychiatry, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil, ¹⁴Department of Psychiatry, University of Cape Town and South African Medical Research Council Unit on Risk and Resilience in Mental Disorders, Cape Town, South Africa, ¹⁵Shanghai Mental Health Center and Department of Psychiatry, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, People's Republic of China, ¹⁶NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, Japan, ¹⁷Departments of Biostatistics and Psychiatry, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA, ¹⁸Department of Psychiatry, Tunis Al Manar University and Al Razi Hospital, Tunis, Tunisia, ¹⁹Catedras CONACYT, National Council for Science and Technology, Mexico City, Mexico, ²⁰Institut du Savoir Montfort – Hôpital Montfort & Université d'Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada, ²¹Department of Psychiatry, Government Medical College and Hospital, Chandigarh, India, ²²Japanese Society of Psychiatry and Neurology, Tokyo, Japan, ²³Federal Neuropsychiatric Hospital Aro, Abeokuta, Nigeria, ²⁴Institute of Mental Health Research, Royal Ottawa Mental Health Centre, and Department of Psychiatry, University of Ottawa, Ontario, Canada, ²⁵Pt. Jawahar Lal Nehru Memorial Medical College, Raipur, Chhattisgarh, India, ²⁶Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany, ²⁷Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U988, Paris, France, ²⁸Health Management Center, Seitoku University, Matsudo City, Japan, ²⁹Office of Graduate Studies and Clinical Child Psychology Program, University of Kansas, Lawrence, KS, USA

Перевод: Красавин Г.А. (Москва)

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

Надежная, клинически полезная и повсеместно применимая классификация психических расстройств – необходимый фундамент психического здоровья во всем мире. Всемирная организация здравоохранения заканчивает работу над Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 11-го пересмотра (МКБ-11). Настоящее исследование оценивает межэкспертную надежность диагностики психических расстройств, ответственных за наибольшую долю глобального бремени и самый высокий уровень потребления услуг: шизофрении и первичных психотических расстройств, расстройств настроения, тревожных и связанных со страхом расстройств, а также расстройств, связанных со стрессом, среди взрослых пациентов, проходивших лечение в 28 центрах-участниках из 13 стран мира. Был использован дизайн исследования с действующими совместно объединенными экспертами с особенной фокусировкой на том, соглашались ли два клинициста, полагаясь на одинаковую клиническую информацию, с определенным диагнозом, когда независимо применяли диагностическое руководство к МКБ-11. Всего 1806 пациентов были оценены 339 клиницистами, используя региональные языки. Внутрикласовый коэффициент каппа для диагнозов, взвешенный по преобладанию местоположения и исследования, находился в интервале от 0,45 (дистимическое расстройство) до 0,88 (социофобия) и считался от умеренного до почти идеального для всех диагнозов. В целом, надежность диагностических руководств к МКБ-11 была выше, чем описываемая ранее для эквивалентных руководств к МКБ-10. Эти данные поддерживают приемлемость внедрения диагностических руководств к МКБ-11 на глобальном уровне. Эти выводы будут сообщаться перед публикацией следующих пересмотров диагностических руководств к МКБ-11 и программ развития, чтобы помочь обучению специалистов и внедрению МКБ-11 в страны – члены ВОЗ.

Ключевые слова: Международная классификация болезней, МКБ-11, диагностика, психические расстройства, надежность, шизофрения, аффективные расстройства, тревожные расстройства, связанные со стрессом расстройства.

(World Psychiatry. 2018;17(2):174-186)

Классификация, которая обеспечивает удовлетворительную надежность, клиническую пригодность и повсеместную применимость диагнозов психических расстройств, является необходимым фундаментом психического здоровья во всем мире. Такая система способствует эффективной идентификации людей с наибольшими потребностями в области сохранения психического здоровья в то время, когда они ищут медицинскую помощь, а также обеспечивает доступ к надлежащей и экономически эффективной помощи¹.

Классификации формируют связь между потребителями медицинской помощи и информацией о здоровье, а также являются немаловажным основанием для принятия решений в области стратегий здравоохранения и распределения ресурсов на системном, национальном и глобальном уровнях. Классификация, которой слишком сложно пользоваться или которая не дает клинически значимую информацию для занимающихся лечением профессионалов в области здравоохранения, не будет использоваться как задумано, она не может предоставлять достоверные статистические данные и не будет способствовать надлежащей клинической практике, исследованию и выработке тактики².

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) завершает создание Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 11-го пересмотра (МКБ-11), которая должна быть обнародована с целью применения в странах – членах ВОЗ в 2018 г. Данный пересмотр дал хорошую возможность привести классификацию психических расстройств и расстройств поведения по МКБ в соответствие с текущими эмпирическими данными и клиническим опытом.

Для достижения этих целей Департамент по вопросам психического здоровья и зависимостям ВОЗ утвердил ряд рабочих групп, чтобы сфокусироваться на расстройствах из разных областей, и эти группы провели всестороннюю экспертизу доступных данных, на которые, собственно, и опираются их рекомендации^{3–8}. Вдобавок Департамент по вопросам психического здоровья и зависимостям выполнил систематическую и всеобъемлющую программу, формирующую и оценивающую полевые исследования, направленные, в частности, на повсеместную применимость и клиническую полезность пересмотренных клинических описаний и диагностических указаний (КОДУ), касающихся психических, поведенческих расстройств и расстройств психологического развития, для МКБ-11. Эти полевые исследования существенно отличаются от предыдущих попыток тем, что в них используются инновационные методики с целью изучения применения этих руководств в контексте клинического принятия решений⁹.

В настоящий момент в ряде базирующихся на интернет-технологиях многоязычных полевых исследований типа случай-контроль сравнивается эффективность КОДУ к МКБ-11 относительно КОДУ к МКБ-10¹⁰ в образовании более последовательных клинических суждений с использованием стандартизированных материалов в форме коротких описаний, поскольку это позволяет эмпирически управлять конкретной клинической информацией так, чтобы обособить влияние этой классификационной системы на диагностическое принятие решений^{11,12}. Использование коротких письменных описаний дает много преимуществ в плане стандартизации и контроля за исследованием.

Следующим важным шагом в оценке КОДУ являются исследования их внедрения в качестве клинической позиции, что обеспечивает более полное приближение искусности в оценке, интерпретации и принятии решений, связанных с постановкой диагноза реальным пациентам. Поэтому, чтобы изучить диагностическую надежность и клиническую полезность предлагаемых к МКБ-11 КОДУ, в ряде стран в клинических условиях проводятся полевые иссле-

дования внедрения в среду (ПИВС). Центры ПИВС находятся в странах, которые сильно различаются языком, культурой и уровнем ресурсов. Начальные результаты этих исследований описаны в настоящей работе.

Предлагаемая структура и содержание КОДУ к МКБ-11 были избраны, чтобы улучшить их клиническую полезность, валидность и надежность¹³. ВОЗ сосредоточилась на улучшении клинической применимости МКБ-11, потому что это очень важно в соответствии с целями ВОЗ в сфере здравоохранения, связанными со снижением глобального бремени психических расстройств¹. ВОЗ определяет клиническую полезность для классификационных систем как то, что относится к их значению в коммуникации между заинтересованными сторонами, к их особенностям внедрения в клиническую практику (например, хорошее качество формы, время, необходимое для их применения) и к их полезности в плане принятия организационных клинических решений¹⁴.

Таким образом, клиническая полезность, валидность и надежность — разные, но перемежающиеся конструкции¹⁵. В ходе полевых испытаний КОДУ к МКБ-10 был пример взаимоотношения между надежностью и клинической полезностью диагнозов, который показал, что диагнозы с меньшей надежностью имели меньшую, чем в среднем, оценку клинической применимости (например, соответствие диагноза, уверенность в диагнозе, легкость применения и адекватность описания). Схожим образом аспекты валидности диагностических конструкций связаны со свойственной им клинической применимостью в уходе за пациентами, например в предсказании терапевтического ответа или прогноза заболевания¹⁷.

Надежность диагнозов психических расстройств была в центре внимания в ходе процесса пересмотра как МКБ, так и диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM) американской психиатрической ассоциации с 70-х годов прошлого века¹⁸. Обе классификационные системы адаптировали описательный подход в предоставлении диагностических указаний^{19–21}, частично основываясь на исследованиях, говорящих о том, что недостатки в классификационных системах до DSM-III были одним из основных источников ненадежности^{22–24}.

В общем, исследования надежности диагностических классификаций после публикации DSM-III задокументировали улучшение результатов¹⁸. Тем не менее самая низкая диагностическая надежность была задокументирована в полевых исследованиях DSM-5²⁵, что, по сравнению с предыдущими полевыми исследованиями, подчеркивает чрезвычайное влияние методологии на предполагаемую диагностическую надежность²⁶. Таким образом, надежность — не только свойство конкретной классификации, но еще и продукт методов, используемых для того, чтобы оценить ее. Это делает довольно сложным сравнение исследований с разной методологией.

Данное исследование имеет натуралистический дизайн со связанными экспертами, чтобы оценить межэкспертную надежность. В отличие от предыдущих исследований надежности классификационных систем^{27,28}, структурированные интервью, с помощью которых предполагалось значительно повысить надежность^{29–31}, не использовались. Клинические эксперты не получали никаких инструкций и никакого обучения относительно того, как им следует проводить диагностическое интервью, и они прошли лишь минимальное обучение руководства к новой МКБ-11. Эта попытка была предпринята, чтобы приблизиться к условиям, при которых данное руководство будет применяться в клинической практике после его публикации.

Чтобы минимизировать расхождения и особо сконцентрироваться на вопросе, примут ли два клинициста, основываясь на одинаковой клинической информации, одинаковые

диагностические решения по конкретному пациенту, независимо применяя диагностическое руководство к МКБ-11, был избран дизайн исследования с использованием связанных экспертов.

Так же как и в натуралистическом дизайне текущих ПИВС МКБ-11, разработчики полевых исследований для DSM-III, МКБ-10 и DSM-5 в свое время решили не использовать структурированные диагностические интервью, потому что они нечасто используются в обычных клинических условиях^{16,25,32,33}. Полевые исследования DSM-III и КОДУ к МКБ-10 показали хорошую диагностическую надежность большинства классов расстройств. Тем не менее предполагаемая надежность была, вероятно, завышена в случае с DSM-III за счет представления прогнозов только для групп расстройств (а не индивидуальных диагнозов)³² и за счет проведения клинических разборов, на которых один диагност опрашивал конкретного пациента, а затем докладывал этот случай другим экспертами, чтобы создать межэкспертную надежность в случае с КОДУ к МКБ-10¹⁶.

В полевых исследованиях DSM-5 также использовался натуралистический дизайн, задействующий двух диагностов, которые должны были оценивать согласие между экспертами и высчитывать надежность на уровне индивидуальных диагнозов³⁴. Однако те полевые исследования использовали последовательный тест-ретест дизайн (два диагноста опрашивали участника в разное время), чтобы установить межэкспертную надежность, а не одновременный дизайн с соединенными экспертами (два клинициста опрашивают пациента вместе), использованный в ПИВС МКБ-11. Дизайн DSM-5 по этой причине не имел регулирования отклонений информации и поэтому, почти без сомнений, давал бы более низкую надежность^{26,35}. Таким образом, прогнозируемая надежность текущих полевых исследований DSM-5 и текущих ПИВС МКБ-11 несравнима. Спорно, что дизайн DSM-5 в большей степени является проверкой диагностической надежности психиатрических диагнозов, а не конкретно нового диагностического руководства.

ПИВС МКБ-11 были созданы как экспериментальные исследования с целью использования результатов в финальном пересмотре руководств, а не как просто оценочные полевые исследования, которые были нацелены на определение того, что пользователи могут ожидать исходя из психометрических свойств классификации, после того как работа над классификацией будет закончена³⁶. Одновременный дизайн надежности со связанными экспертами был более предпочтительным в ПИВС, так как он позволял сконцентрироваться на разнообразии в применении или интерпретации диагностических руководств, регулируя отклонения благодаря факторам, связанным с пациентами (например, рассказывающими диагностам разные истории) или внешним факторам, связанным с клиницистом (таким как различия в тщательности опроса).

Одновременный дизайн со связанными экспертами применялся в ПИВС МКБ-11. Особое внимание уделялось роли диагностических руководств самих по себе как источника ненадежности. В экспериментальных полевых исследованиях определение высоких уровней несомнительности критериев, связанных с клиницистами, должно было побуждать изменения в диагностических руководствах, в то время как ошибки клиницистов с большей вероятностью были бы связаны с обучением использованию классификации и клинического опроса.

Изучение надежности ПИВС, описанное в этой работе, в первую очередь было нацелено на четыре группы расстройств у взрослых пациентов: шизофрения и другие первичные психотические расстройства, аффективные расстройства (включая как депрессивное, так и биполярное

расстройства), тревога и связанные со страхом расстройства, а также расстройства, связанные со стрессом. Эти диагнозы отвечают за большую долю глобального бремени болезни в ряду психических расстройств³⁷, а также за наиболее высокие уровни использования услуг в условиях здравоохранения в области психического здоровья.

В настоящей работе описаны результаты ПИВС, касающиеся надежности предлагаемых для МКБ-11 КОДУ и полученные на взрослых пациентах в 13 странах.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования и порядок действий

Для того чтобы исследовать надежность предлагаемых диагностических руководств к МКБ-11, были выполнены два протокола исследования. Протокол 1 проверял надежность руководств для шизофрении и других первичных психотических расстройств и аффективных расстройств, в то время как Протокол 2 – руководства для аффективных расстройств, тревожных и связанных со страхом расстройств, а также расстройств, связанных со стрессом.

Для Протокола 1 подходили взрослые (≥ 18 лет) пациенты, испытывающие любые психотические симптомы и получающие лечение в центре, который участвует в полевом исследовании. Для Протокола 2 подходили взрослые (≥ 18 лет) пациенты, испытывающие аффективные, тревожные и связанные со стрессом (но не психотические) симптомы и находящиеся на лечении в центрах, которые участвуют в полевом исследовании. Эти требования предназначались для того, чтобы сделать расширенную выборку, в которой с большой долей вероятности было хоть одно состояние, подлежащее тестированию, но диагностический статус которого не был бы определен заранее.

Критериями исключения для обоих протоколов были: сложности во взаимодействии, достаточные для того, чтобы мешать пациенту участвовать в диагностическом интервью (например, недостаточное умение говорить на языке, на котором говорят клиницисты); когнитивные нарушения в такой мере, в которой это мешает участию в диагностическом интервью; текущее нарушение дееспособности из-за тяжелого соматического заболевания или боли, текущая интоксикация психоактивными веществами, или синдром отмены, или существенные побочные эффекты лекарств; текущая высокая опасность причинения вреда себе или другим. Эти критерии, по существу, были нужны для того, чтобы допустить любых согласных пациентов, имеющих указанные симптомы, к участию в исследовании, исключая только тех, кто не может участвовать в диагностическом интервью по веским причинам.

Протоколы были внедрены в 28 центрах в 13 странах. Дополнительная информация о центрах представлена в табл. 1.

Для диагностических интервью всегда использовался местный язык. Руководство к МКБ-11, образовательные материалы и все материалы для исследования были разработаны на английском языке. Затем материалы были переведены на другие языки: китайский, японский, русский и испанский – при участии полевых исследовательских центров, используя обратный перевод. В других центрах руководства и обучающие материалы на английском языке использовались, даже если интервью проводилось на другом языке, снова моделируя обстоятельства при которых будет внедряться МКБ-11.

Все центры перед началом исследования получали одобрение от этических комитетов местных учреждений. Исследовательские команды устанавливали местные процедуры для получения согласия и для отчетов и обращений по поводу неблагоприятных событий, которые могли возникнуть у участников, когда они опрашивались бы в рамках исследования (например, невозможность завершения

Таблица 1. Участвующая страна и информация об исследовательском центре				
Страна	Выполняемый(ые) протокол(ы)	Количество центров	Названия центров	Количество экспертов
Бразилия	1	1	Universidade Federal de São Paulo	21
Канада	2	1	Royal Ottawa Mental Health Centre/University of Ottawa Institute of Mental Health Research	7
Китай	1 и 2	1	Shanghai Mental Health Center	25
Индия	1 и 2	3	All India Institute of Medical Sciences	44
			New Delhi Government Medical College Hospital	
			Chandigarh Pandit Jawaharlal Nehru Memorial Medical College, Raipur	
Италия	1	1	University of Campania "L. Vanvitelli", Naples	14
Япония	1 и 2	11	Kyushu University	90
			Hokkaido University	
			University of Occupational & Environmental Health, Kitakyushu	
			Tokyo Medical Dental University	
			Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital	
			Nihon University School of Medicine, Tokyo	
			Nagoya University	
			Hizen National Psychiatric Center, Yoshinogari	
			NTT Medical Center Tokyo	
			Tokyo University	
Tokushima University				
Ливан	1 и 2	2	American University of Beirut	14
			Hôpital Psychiatrique De La Croix, Jal El Dib	
Мексика	1 и 2	1	National Institute of Psychiatry Ramón de la Fuente Muñiz, Mexico City	23
Нигерия	1	2	University College Hospital, Ibadan	32
			Federal Neuropsychiatric Hospital, Aro, Abeokuta	
Россия	1	2	Moscow Research Institute of Psychiatry	41
			First Saint Petersburg City Mental Hospital	
Южная Африка	1 и 2	1	Valkenberg Psychiatric Hospital, Cape Town	10
Испания	1 и 2	1	Hospital Universitario La Princesa, Madrid	6
Тунис	1 и 2	1	Razi Hospital, Tunis	12

интервью из-за сильной тяжести симптомов или дистресса). Участникам были присвоены уникальные идентификационные номера, и никакая конфиденциальная или идентифицирующая информация не сообщалась никому за пределами центра.

За набор клинических экспертов в каждом центре отвечал его директор. Все клинические эксперты были квалифицированы согласно медицинским стандартам своих стран и имели право выставлять диагнозы психических расстройств независимо, в качестве части своей сферы деятельности. Успешно обучающиеся по специальности «психиатрия» ординаторы (после окончания первых двух лет ординатуры) могли работать как интервьюеры, но они всегда работали в паре с полностью квалифицированным специалистом. Обучение было организовано или на уровне центра, или на уровне нескольких центров в некоторых странах.

Клинические эксперты были обеспечены тестируемым диагностическим руководством к МКБ-11, и их попросили просмотреть руководство до прохождения обучения. Во время учебных занятий рассматривались главные особенности диагностических руководств к МКБ-11 в тех областях, которые входили в протоколы, и их отличия от МКБ-10. На занятиях использовался стандартный набор слайдов, разработанных ВОЗ. Интерактивные упражнения давали

возможность попрактиковаться в применении руководства к кратким описаниям случаев. Единственная разница между Протоколами 1 и 2 состояла в том, что для первого клинические эксперты были проинформированы о том, что им будет необходимо оценивать шизофрению и другие первичные психотические и аффективные расстройства, наряду с любыми другими областями, которые они считают подходящими для формулирования диагноза, хотя для последнего им было необходимо исследовать аффективные, тревожные и связанные со страхом расстройства, а также расстройства, связанные со стрессом. Других инструкций по поводу проведения интервью не давалось, и выбор того, как лучше осуществлять экспертизу, был отдан клиническим экспертам, согласно их профессиональной подготовке и ежедневной практике, в том виде, в каком это будет внедряться в МКБ-11.

Обучающие занятия длились примерно два часа для каждого протокола (т. е. примерно четыре часа для центров, где проводились оба протокола – 1 и 2). Обучающие занятия также не отличались от тех, которые клиницисты на самом деле получают, когда МКБ-11 будет внедряться в их странах. Темы этих занятий также включают в себя ход исследования и процедуры сбора материала. После обучения и до того, как начать собирать данные, клинические эксперты реги-

Таблица 2. Демография клинических экспертов по странам														
Показатель	Всего (n=339)	Бразилия (n=21)	Канада (n=7)	Китай (n=25)	Индия (n=44)	Италия (n=14)	Япония (n=90)	Ливан (n=14)	Мексика (n=23)	Нигерия (n=32)	Россия (n=41)	Южная Африка (n=10)	Испания (n=6)	Тунис (n=12)
Возраст, годы (среднее±СО)	37,2±8,3	35,5±8,6	44,4±13,8	32,6±4,8	34,1±7,4	39,8±6,2	38,9±7,7	36,1±8,6	37,6±7,9	37,8±6,0	39,2±11,1	35,5±7,0	32,0±5,9	38,3±9,3
Пол, n (%):														
мужчины	192 (56,6)	10 (47,6)	1 (14,3)	5 (20,0)	29 (65,9)	9 (64,3)	72 (80,0)	7 (50,0)	12 (52,2)	25 (78,1)	14 (34,1)	5 (50,0)	2 (33,3)	1 (8,3)
женщины	145 (42,8)	11 (52,4)	6 (85,7)	20 (80,0)	15 (34,1)	5 (35,7)	16 (17,8)	7 (50,0)	11 (47,8)	7 (21,9)	27 (65,9)	5 (50,0)	4 (66,7)	11 (91,7)
Клиническая специальность, n (%):														
психиатрия	316 (93,2)	21 (100)	2 (28,6)	25 (100)	44 (100)	14 (100)	88 (97,8)	11 (78,6)	22 (95,7)	32 (100)	39 (95,1)	3 (30,0)	5 (83,3)	10 (83,3)
психология	13 (3,8)	0	5 (71,4)	0	0	0	0	3 (21,4)	1 (4,3)	0	1 (2,4)	1 (10,0)	1 (16,7)	1 (8,3)
сестринское дело	5 (1,5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (50,0)	0	0
другая специальность	5 (1,5)	0	0	0	0	0	2 (2,2)	0	0	0	1 (2,4)	1 (10,0)	0	1 (8,3)
Опыт работы, годы (среднее±СО)	7,6±7,5	6,6±7,4	13,3±11,9	4,2±3,9	5,4±6,4	7,7±7,2	7,1±6,7	7,8±7,4	9,2±8,2	5,8±4,1	13,6±10,3	6,4±3,9	6,0±4,8	6,5±6,6

стрировались, чтобы участвовать, используя систему онлайн-регистрации, предоставляя демографическую информацию наряду с деталями, касающимися их клинического опыта (табл. 2).

Более широкую группу клиницистов в каждом исследовательском центре проинформировали о критериях включения и исключения для исследования, а также о процедурах по направлению к врачу и попросили у них направлять пациентов или на Протокол 1, или на Протокол 2. В большинстве центров клинические эксперты, проводившие совместные интервью, также были частью пула направляющих клиницистов, но в этом случае им нельзя было опрашивать пациента, которого они направили. Направляющие клиницисты были приглашены к участию в обучающих занятиях для интервьюеров, хотя это не было обязательным.

После направления координатор исследования объяснял суть исследования направленным пациентам и брал от них информированное согласие. После получения информированного согласия пациентов опрашивали два клинициста, которые до этого не контактировали с пациентом в клиническом плане. Один клинический эксперт являлся ведущим интервьюером, а другой – наблюдателем. Наблюдатель мог задавать дополнительные вопросы в конце интервью. Пары клиницистов менялись, насколько это было возможно, учитывая разные ограничения в доступности и в составлении графика работы, а также участвующие клиницисты менялись ролями ведущего интервьюера и наблюдателя.

Клинические эксперты были проинструктированы на счет того, чтобы выделять 60–90 минут на одно совместное интервью. Их также попросили проводить обследование так, как они бы это делали в своей обычной практике. Детализированность и длительность диагностических интервью были значительно согласованы с обычной практикой в участвующих центрах психического здоровья.

Основываясь на интервью и, в некоторых случаях, на дополнительных вспомогательных материалах, предоставляемых клиницистами (например, медицинской карте пациента, исключая текущие или более ранние психиатрические диагнозы и назначаемые психотропные препараты,

опросе членов семьи), клинические эксперты независимо приходили к формулировке диагноза, который мог включать до трех отдельных диагнозов. Диагнозы не имели иерархии (т. е. не было определенного основного, вторичного или третичного диагноза) и могли выпадать на любую диагностическую группу: психическую, поведенческую или группу нарушений психического развития. Участвующие клиницисты также могли указывать диагнозы не психических или поведенческих расстройств или вообще не указывать диагноз. Для диагнозов, входящих в Протоколы 1 и 2, задавались подробные дополнительные вопросы о наличии симптомов и клинической применимости руководства.

Следом за интервью оба клинических эксперта независимо предоставляли данные, основанные на интервью, используя безопасную сетевую систему сбора данных. Участвующие клиницисты были проинструктированы о том, что они должны записывать данные в течение 24 часов. Предоставляемая информация включала в себя сформулированный каждым клиническим экспертом диагноз, оценку наличия или отсутствия каждого элемента любого расстройства из диагностических групп, которое было в центре внимания Протокола 1 или Протокола 2. Предоставленные каждому клиницистом данные также включали ответы на подробные вопросы о клинической применимости диагностических руководств, сформулированные по результатам применения к конкретному пациенту.

Участники

Всего в качестве клинических экспертов по Протоколу 1 и/или Протоколу 2 работали 339 клиницистов из 28 исследовательских центров в 13 странах (см. табл. 2). Средний возраст клинических экспертов составлял 37,2±8,3 года, средний возраст по странам был сопоставим. Мужской пол несколько преобладал среди клинических экспертов в общей выборке (56,6%). Подавляющее большинство среди клинических экспертов составляли психиатры (93,2%), с небольшим представительством психологов (3,8%), медицинских сестер (1,5%) и других медицинских специалистов (1,5%). Средний клинический опыт клинических экспертов равнялся 7,6±7,5 года.

Таблица 3. Демография пациентов по стране														
Показатель	Всего (n=1806)	Бразилия (n=100)	Канада (n=53)	Китай (n=203)	Индия (n=209)	Италия (n=100)	Япония (n=168)	Ливан (n=103)	Мексика (n=153)	Нигерия (n=132)	Россия (n=104)	Южная Африка (n=208)	Испания (n=70)	Тунис (n=203)
Возраст, годы (среднее±СО)	39,9±13,7	32,9±9,6	39,8±14,2	43,9±15,6	36,5±11,4	41,4±11,2	47,0±15,1	36,4±12,5	38,1±13,0	37,5±12,2	36,3±11,7	35,1±11,0	52,0±16,2	43,2±12,6
Пол, n (%):														
мужской	908 (50,3)	62 (62,0)	19 (35,8)	123 (60,6)	120 (57,4)	50 (50,0)	72 (42,9)	38 (36,9)	48 (31,4)	65 (49,2)	44 (42,3)	133 (63,9)	26 (37,1)	108 (53,2)
женский	897 (49,7)	38 (38,0)	33 (62,3)	80 (39,4)	89 (42,6)	50 (50,0)	96 (57,1)	65 (63,1)	105 (68,6)	67 (50,8)	60 (57,7)	75 (36,1)	44 (62,9)	95 (46,8)
Семейное положение, n (%)														
холост/не замужем	992 (54,9)	81 (81,0)	22 (41,5)	110 (54,2)	66 (31,6)	71 (71,0)	77 (45,8)	68 (66,0)	91 (59,5)	68 (51,5)	65 (62,5)	167 (80,3)	28 (40,0)	78 (38,4)
в браке/сожительство	597 (33,1)	12 (12,0)	17 (32,1)	75 (36,9)	133 (63,6)	19 (19,0)	64 (38,1)	20 (19,4)	42 (27,5)	41 (31,1)	22 (21,2)	25 (12,0)	28 (40,0)	99 (48,8)
в разлуке/в разводе	177 (9,8)	6 (6,0)	13 (24,5)	15 (7,4)	4 (1,9)	7 (7,0)	21 (12,5)	15 (14,6)	20 (13,1)	18 (13,6)	13 (12,5)	13 (6,3)	9 (12,9)	23 (11,3)
вдовьяе	40 (2,2)	1 (1,0)	1 (1,9)	3 (1,5)	6 (2,9)	3 (3,0)	6 (3,6)	0	0	5 (3,8)	4 (3,8)	3 (1,4)	5 (7,1)	3 (1,5)
Занятость, n (%)														
полная	403 (22,3)	4 (4,0)	14 (26,4)	47 (23,2)	69 (33,0)	11 (11,0)	26 (15,5)	16 (15,5)	17 (11,1)	41 (31,1)	22 (21,2)	22 (10,6)	26 (37,1)	88 (43,3)
неполная	142 (7,9)	5 (5,0)	6 (11,3)	3 (1,5)	12 (5,7)	9 (9,0)	14 (8,3)	11 (10,7)	31 (20,3)	11 (8,3)	6 (5,8)	8 (3,8)	3 (4,3)	23 (11,3)
безработный	1009 (55,9)	76 (76,0)	30 (56,6)	80 (39,4)	110 (52,6)	74 (74,0)	109 (64,9)	66 (64,1)	79 (51,6)	64 (48,5)	53 (51,0)	167 (80,3)	20 (28,6)	81 (39,9)
обучающийся	136 (7,5)	6 (6,0)	4 (7,5)	15 (7,4)	15 (7,2)	4 (4,0)	10 (6,0)	15 (14,6)	30 (19,6)	10 (7,6)	7 (6,7)	12 (5,8)	2 (2,9)	6 (3,0)
пенсионер	152 (8,4)	10 (10,0)	1 (1,9)	62 (30,5)	3 (1,4)	2 (2,0)	15 (8,9)	0	5 (3,3)	8 (6,1)	18 (17,3)	0	22 (31,4)	6 (3,0)
Условия лечения, n (%)														
амбулаторные	801 (44,4)	82 (82,0)	53 (100)	0	122 (58,4)	67 (67,0)	48 (28,6)	14 (13,6)	135 (88,2)	84 (63,6)	4 (3,8)	0	49 (70,0)	143 (70,4)
стационарные	994 (55,0)	18 (18,0)	0	203 (100)	87 (41,6)	33 (33,0)	120 (71,4)	89 (86,4)	17 (11,1)	48 (36,4)	91 (87,5)	207 (99,5)	21 (30,0)	60 (29,6)
другое	11 (0,6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,7)	0	9 (8,7)	1 (0,5)	0	0

Как показано в табл. 3, для исследования по Протоколу 1 и Протоколу 2 были привлечены 1806 пациентов – соответственно 1041 и 765. Средний возраст участвующих пациентов составлял 39,9±13,7 года, и возраст по странам был сопоставим. Общая выборка имела равное распределение по полу. Семейное положение большинства пациентов в общей выборке было следующим: одиноки – 54,9%, в браке/сожительство – 33,1%, разведены/расстались – 9,8%, и вдовьяе были 2,2%. Больше половины пациентов в общей выборке были безработными (55,9%), и только 22,3% пациентов имели полную занятость. Чуть больше половины привлеченных пациентов в общей выборке были стационарными (55,0%), почти все остальные – амбулаторными (44,4%). Небольшая оставшаяся доля пациентов (0,6%) были зарегистрированы в других типах программ, таких как дневной стационар.

Сбор и обработка данных, администрирование

Докладываемые клиническими интервьюерами данные были собраны с помощью Electronic Field Study System (EFSS) – сетевой системы сбора данных, разработанной с использованием Qualtrics™ (Provo, UT, USA) и переведенной на пять языков, применяемых в исследовании. Клиницисты заходили в EFSS, используя уникальный пароль, и сообщали всю информацию по исследованию.

Данные из центров хранились и управлялись централизованно в центре координации данных (ЦКД) в Columbia University. Качество данных устанавливалось за счет продолжительного отслеживания процедуры сбора данных местными научными сотрудниками с использованием программных функций Qualtrics™, таких как опции принудительного ответа и проверки информационного наполнения. Это обеспечило механизм сбора данных из всех центров в стандартизованном единообразном формате. Исследовательские команды на местах хранили записи любых ошибок ввода, которые были направлены в ЦКД для коррекции.

Анализ данных

Основной анализ в этом исследовании касался надежности диагнозов, включенных в Протоколы 1 и 2. Данные из обоих протоколов были объединены в данном анализе. Надежность диагноза рассчитывали, основываясь на соглашении между клиническими экспертами независимо от того, был ли диагноз первым, вторым или третьим в списке. Например, если для конкретного пациента один клинический эксперт выставил диагноз единичного эпизода депрессивного расстройства, паническое расстройство и агорафию, а другой клинический эксперт диагностировал агорафию и единичный эпизод депрессивного расстройства, то оба клинических эксперта будут считаться согласными по

Диагноз	Число диагнозов	Согласие совместных экспертов (межклассовая каппа)	Стандартная ошибка	95% бутстрэповский ДИ
Шизофрения	725	0,87	0,012	0,84–0,89
Шизоаффективное расстройство	189	0,66	0,035	0,58–0,72
Острое и транзиторное психотическое расстройство	40	0,45	0,087	0,27–0,60
Бредовое расстройство	30	0,69	0,084	0,51–0,84
Биполярное аффективное расстройство первого типа	351	0,84	0,017	0,81–0,87
Биполярное аффективное расстройство второго типа	95	0,62	0,048	0,52–0,70
Единичный эпизод депрессивного расстройства	191	0,64	0,035	0,57–0,77
Рекуррентное депрессивное расстройство	267	0,74	0,025	0,69–0,79
Дистимическое расстройство	57	0,45	0,073	0,28–0,58
Генерализованное тревожное расстройство	129	0,62	0,044	0,53–0,70
Паническое расстройство	59	0,57	0,069	0,42–0,69
Агорафобия	46	0,62	0,072	0,47–0,75
Социофобия	38	0,88	0,045	0,78–0,95
Посттравматическое стрессовое расстройство	51	0,49	0,076	0,33–0,64
Сложное посттравматическое стрессовое расстройство	45	0,56	0,077	0,40–0,71
Расстройство адаптации	82	0,73	0,046	0,63–0,81

диагнозам единичного эпизода депрессивного расстройства и агорафобии, но не согласными по паническому расстройству.

В этот анализ были включены только те диагнозы, которые ставились как минимум 30 раз за время исследования, поскольку диагнозы, которые встречались менее часто, рассматривались как не имеющие достаточной стабильности для осуществления экспертизы. Чтобы оценить надежность диагноза были использованы каппа-коэффициенты межклассовой надежности для диагнозов, взвешенных по центрам, а также в исследовании была рассчитана распространенность. Затем был рассчитан 95% бутстрэповский доверительный интервал (ДИ) для каппы, основываясь на 1000 образцов повторной выборки. Весь анализ проводился с использованием SPSS.

Показатели Landis и Koch³⁸ были использованы для описания диапазона значений надежности для каппа-коэффициента: от незначительной (от 0 до 0,20), удовлетворительной (от 0,21 до 0,40), умеренной (от 0,41 до 0,60), значительной (от 0,61 до 0,80) до почти идеальной (от 0,81 до 1,0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка согласия между экспертами представлена в табл. 4, наряду с 95% бутстрэповским ДИ. Точечная оценка каппы была в диапазоне от 0,45 (дистимическое расстройство) до 0,88 (социофобия) и считалась от умеренной до почти идеальной для всех диагнозов, для которых была рассчитана, согласно Landis и Koch.

Оценка каппы была почти идеальной для шизофрении (0,87) и биполярного расстройства первого типа (0,84); значительной – для шизоаффективного расстройства (0,66), бредового расстройства (0,69), биполярного расстройства второго типа (0,62), единичного эпизода депрессивного расстройства (0,64), рекуррентной депрессии (0,74), генерализованного тревожного расстройства (0,62), агорафобии (0,62) и расстройства адаптации (0,73); умеренной – для острого и транзиторного психотического расстройства (0,45), дистимического расстройства (0,45), панического расстройства (0,57), посттравматического стрессового расстройства (0,49) и для недавно представленного диагноза сложного посттравматического стрессового расстройства (0,56).

В общем, точечная оценка каппы была ниже для расстройств, для которых была получена меньшая выборка. Более высокое число диагнозов первичного психотического и аффективного расстройств отражает тип условий (55% стационарных пациентов) и суть центров (третичная и вторичная медицинская помощь), вовлеченных в ПИВС.

Оценка каппы была точной для всех диагнозов, для которых она была рассчитана (ДИ <0,5; стандартная ошибка <0,1). Низкая граница оценки ДИ для каппы была >0,4 (удовлетворительная надежность) для 13 из 16 расстройств. Тем не менее нижняя граница оценки была в удовлетворительном диапазоне (от 0,2 до 0,4) только для острого и транзиторного психотического расстройства (0,27), дистимического расстройства (0,28) и посттравматического стрессового расстройства (0,33). Все диагнозы с нижней границей ДИ оценки каппа (<0,4) выставлялись реже, и это может наводить на мысль, что надежность для этих расстройств может увеличиться в выборках большего размера.

Табл. 5 показывает сравнение результатов согласия связанных экспертов в данном исследовании КОДУ к МКБ-11 с результатами полевых исследований КОДУ к МКБ-10¹⁶. Это сравнение было задумано как более демонстративное, нежели точное, из-за огромной разницы в методологии исследований. В отличие от КОДУ к МКБ-11, где были задействованы два эксперта в совместном интервью лицом к лицу, в полевых исследованиях МКБ-10 применялись разборы клинических случаев, в которых один эксперт проводил интервью лицом к лицу, а затем представлял случай другим экспертам, что и служило основой для исследования межэкспертной надежности. Разбор клинических случаев как метод чаще приводит к более консенсусным результатам, в которых надежность может быть соответственно выше. Более того, хотя большая часть диагнозов МКБ-10 представляли собой нечто очень похожее на предложенное в МКБ-11, они не являются идентичными.

Хотя статистическое сравнение этих двух исследований несправедливо, в 10 из 14 возможных сравнений между ПИВС КОДУ к МКБ-11 и полевых исследованиях КОДУ к МКБ-10 значения каппа были выше для МКБ-11. Эти различия тяготеют к тому, чтобы быть умеренными.

Таблица 5. Сравнение оценки надежности в ПИВС КОДУ к МКБ-11 и полевых исследованиях КОДУ к МКБ-10.

ПИВС МКБ-11		Полевые исследования КОДУ к МКБ-10	
	Каппа (n)		Каппа (n)
Шизофрения	0,87 (725)	F20 Шизофрения	0,81 (490)
Шизоаффективное расстройство	0,66 (189)	F36 Шизоаффективное расстройство	0,48 (148)
Острое и транзиторное психотическое расстройство	0,45 (40)	F23 Острое и транзиторное психотическое расстройство	0,65 (146)
Бредовое расстройство	0,69 (30)	F22.0 Бредовое расстройство	0,62 (83)
Биполярное аффективное расстройство первого типа	0,84 (351)	F30 Маниакальный эпизод	0,69 (53)
		F31 Биполярные аффективные расстройства	0,81 (259)
Единичный эпизод депрессивного расстройства	0,64 (191)	F32 Депрессивный эпизод	0,66 (353)
Рекуррентное депрессивное расстройство	0,74 (267)	F33 Рекуррентное депрессивное расстройство	0,69 (302)
Дистимическое расстройство	0,45 (57)	F34.1 Дистимия	0,36 (101)
Генерализованное тревожное расстройство	0,62 (129)	F41.1 Генерализованное тревожное расстройство	0,48 (67)
Паническое расстройство	0,57 (59)	F41.0 Паническое расстройство	0,74 (31)
Агорафобия	0,62 (46)	F40.0 Агорафобия	0,51 (22)
Социофобия	0,88 (38)	F40.1 Социофобия	0,41 (22)
Посттравматическое стрессовое расстройство	0,49 (51)	F43.1 Посттравматическое стрессовое расстройство	0,62 (23)
Расстройство адаптации	0,73 (82)	F43.2 Расстройство адаптации	0,54 (107)

ОБСУЖДЕНИЕ

11-й пересмотр глав МКБ о психических, поведенческих расстройствах и расстройствах психического развития предусматривает внесение значительных изменений в формирование концептуального представления о многих расстройствах, которые могут влиять на их надежность, валидность и клиническую полезность. Полевые исследования, изучающие, как хорошо предложенные изменения работают в руках пользователей, для которых они предназначены, были ключевыми в процессе пересмотра. Соответственно, ПИВС для КОДУ к МКБ-11 были проведены в широком спектре учреждений вторичной и третичной психиатрической помощи в странах с различными языками, культурой и уровнем ресурсов.

Результаты ПИВС к МКБ-11 показали, что все частые и несущие тяжелое бремя расстройства во взрослой популяции, рассматриваемые в данном исследовании, были диагностированы с как минимум удовлетворительной, а в большинстве случаев – отличной надежностью группой клинических экспертов, включавшей в себя продвинутых ординаторов по специальности «психиатрия» наряду с более опытными клиницистами. Это наводит на мысль, что предлагаемые КОДУ к МКБ-11 подходят для применения на уровне всего мира и что их успешное внедрение распространится с применения к письменным клиническим описаниям до применения на реальных пациентах в клинических условиях.

Надежность диагнозов влияет на клиническое взаимодействие, обобщаемость руководств на всю популяцию пациентов и подгонку лечения согласно диагнозу, а кроме того – на формирование выборки пациентов для исследования. DSM-III предложило полностью операциональные диагностические критерии в классификации психических расстройств для улучшения диагностической надежности^{30,31}. КОДУ к МКБ-11 были созданы, чтобы привести ее в соответствие с всеохватывающими принципами категоризации, восходящие к ранним исследованиям, анализировавшим,

как клиницисты естественно организуют клинические состояния². Расстройства МКБ-11 представлены в терминах основных характерных признаков, которые клиницисты имеют основания ожидать встретить во всех случаях, пытаясь обсудить сущность расстройства, имея большую гибкость к клиническим и культурным различиям¹³. КОДУ к МКБ-11 избегают полностью операциональных критериев, которые можно охарактеризовать четкими границами и подсчетом симптомов, кроме того, это поддерживается клиническим опытом. Настоящие результаты бросают вызов предположениям о том, что чем более дружественный клинику, менее алгоритмизированный и менее строго описанный подход используется для КУДО к МКБ-11, тем он менее надежен.

Коэффициенты надежности, наблюдаемые в данном исследовании, были основаны на обычных клинических обследованиях (длящихся около 1 часа) и использовании опроса в открытой форме клиницистами с различными подготовкой и опытом. Результаты были схожими с теми, что были получены с помощью диагностических обследований с использованием более сложных и времязатратных структурированных инструментов^{26,39,40}. Эти результаты дают возможность предположить, что использование клиницистами однотипных процедур, освоенных в ходе короткого обучения, может давать достаточную надежность для часто диагностируемых психических расстройств в клинических условиях. Гипотеза, которую было бы неплохо протестировать, используя ресурсы, которые предназначены для совершенствования диагностических критериев, – это то, что дальнейшие успехи могли бы быть достигнуты за счет большей концентрации внимания на надлежащем обучении диагностическим умениям и техникам опроса⁴¹, нежели на достижении большей точности в строгих операциональных диагностических руководствах.

В целом надежность диагнозов в КОДУ к МКБ-11 была выше, чем у диагнозов в КОДУ к МКБ-10¹⁶, хотя строгое

сравнение неуместно из-за большой разницы в методологии этих полевых исследований. Похожим образом не проводилось сравнения исследовательских диагностических критериев МКБ-10 и DSM-III³², потому что методологические различия между ними еще сильнее. Полевое изучение исследовательских критериев МКБ-10 включало использование структурированных диагностических инструментов, которые охватывали диагностические критерии во время обследования³³. Опубликованные результаты полевых исследований DSM-III дали значение каппа для групп расстройств больше, чем для специфических расстройств³², и это имеет склонность максимизировать результаты надежности, потому что различия внутри группы значительно более вероятны, чем различия, касающиеся расстройств из разных групп.

Изменения в КОДУ к МКБ-11 относительно КОДУ к МКБ-10 были предложены экспертами рабочих групп, основываясь на доступных научных сведениях и с исключительным вниманием к дополнительным источникам информации, связанным с клинической полезностью и всемирной применимостью. Ни в коем случае изменения не были направлены только на повышение надежности; кроме того, этой цели, вероятно, способствовало более целостное предоставление информации в КОДУ к МКБ-11, если сравнивать с КОДУ к МКБ-10¹³. Тем не менее вопрос, было ли следствием этих изменений общее снижение надежности КОДУ к МКБ-11 относительно КОДУ к МКБ-10, останется поводом для беспокойства.

Надежность генерализованного тревожного расстройства, агорафобии, социофобии и расстройства адаптации в КОДУ к МКБ-11 повысилась относительно КОДУ к МКБ-10. Это обнадеживает, потому что надежность более мягких расстройств относительно более тяжелых (например, шизофрении и биполярного аффективного расстройства) была ниже, чем в полевых исследованиях МКБ-10^{16,33}. Данные, полученные в полевых исследованиях DSM-5, наводят на мысль, что расстройства, которые описываются скорее в общих чертах, имеют большую надежность²⁵. Некоторое количество иерархических правил исключения было убрано для тревожных и связанных со стрессом расстройств в КОДУ к МКБ-11, потому что для них было недостаточно эмпирического подкрепления⁷. Схожим образом подтипы расстройства адаптации были убраны из КОДУ к МКБ-11, потому что для них было недостаточно доказательств их валидности или клинической полезности⁷.

Концептуализация генерализованного тревожного расстройства расширилась в КОДУ к МКБ-11, включив беспокойство в качестве альтернативной сущностной особенности генерализованной тревоги и сопровождающих ее физиологических симптомов⁷, что основано, в частности, на исследованиях, которые показывают, что беспокойство – главная характеристика данного расстройства⁴². Агорафобия была реконцептуализирована, чтобы включить более широкий набор устрашающих стимулов (страх ситуаций, страх особых негативных результатов) и поведение, появляющееся в ответ на эти стимулы (избегание или погружение в ситуации при особых условиях или претерпевание ситуации с интенсивным страхом/тревогой), в частности, чтобы допустить больше ситуаций, которые могут быть более репрезентативны в странах с низким или средним уровнем доходов⁴³. Осмысление социофобии в МКБ-11 расширило ее суть в сторону, в которой человек может бояться быть негативно оцененным другими людьми, добавив культуральные различия этого расстройства (т. е. страх унижения, отказа или боязнь показаться грубым) наряду с рядом способов реагирования в ответ на социальные стимулы^{44,45}. Возможно, что большее внимание к когнитивным и поведенческим компонентам тревоги и их контекстуальные и

поведенческие особенности в КОДУ к МКБ-11 относительно КОДУ к МКБ-10⁷ помогли повысить надежность этих диагнозов.

Изменения, внесенные в диагностические руководства для расстройства адаптации, основаны на ранних исследованиях (типа случай-контроль) связанных со стрессом расстройств, в частности за счет обеспечения дополнительных указаний по отличиям от нормальных реакций на стресс, возможно, улучшило его диагностическую надежность в данном исследовании.

Шизоаффективное расстройство не является редким диагнозом в популяции больных, а его надежность стала субъектом проходящих в данное время дискуссий⁴⁶. Jager и соавт.⁴⁷ пересмотрели шесть исследований и сообщили о размере каппы между 0,08 и 0,63, подытоживая тем самым, что лишь одно исследование показало хороший уровень согласия. В метаанализе исследований последовательной надежности (тест-ретест) шизоаффективного расстройства Santelmann и соавт.⁴⁶ задокументировали среднюю разницу каппы примерно в 0,2 между шизоаффективным расстройством и другими диагнозами, такими как шизофрения, биполярное расстройство и униполярная депрессия. Повысившаяся надежность шизоаффективного расстройства в МКБ-11 по сравнению с КОДУ к МКБ-10 может быть связана с решением, принятым в предлагаемых КОДУ к МКБ-11: применять диагностические требования еще более четко к текущему эпизоду, нежели к продолжительному курсу этой болезни³. Это отличается от основанного на выяснении длительности заболевания подхода исторически и в настоящее время применяемого в DSM, на чем основывалась большая часть последних исследований.

Некоторые области этой классификации заслуживают дальнейшего рассмотрения, основанного на полученных результатах. Диагнозы острого и транзиторного психотического расстройства, панического расстройства и посттравматического стрессового расстройства в КОДУ к МКБ-11, как оказалось, имели меньшую надежность, чем аналогичные категории в КОДУ к МКБ-10, хотя было решено, что неуместно статистически сравнивать эти различия. Тем не менее эти различия имеют довольно скромный размер (<0,2 во всех случаях), а оцениваемая надежность этих диагностических категорий в КОДУ к МКБ-11 все еще находится в умеренном диапазоне.

Следует отметить, что, в отличие от категорий, обсуждаемых ранее, которые были расширены в КОДУ к МКБ-11, описание каждой из этих категорий сузилось с точки зрения их сущностных особенностей. Острое и транзиторное психотическое расстройство в МКБ-11 теперь включает в себя исключительно острые психозы с демонстрируемым «полиморфизмом»³, который не может быть серьезно сравним с более обширной концепцией, апробированной в полевых исследованиях МКБ-10¹⁶. Надежность острого и транзиторного психотического расстройства с полиморфными симптомами в полевом исследовании исследовательских критериев к МКБ-10³³ была похожа на то, что было представлено в настоящем изучении. Все равно на основании этих результатов описание острого и транзиторного психотического расстройства было пересмотрено для финальной версии этого руководства, чтобы определить этот аспект расстройства более исключительно и обеспечить дополнительные указания о том, как дифференцировать его от других состояний.

Предлагаемые КОДУ к МКБ-11 для панического расстройства теперь требуют четкого разделения между паническими атаками непредсказуемой природы и паническими атаками, возникающими в связи с симптомами специфических психических расстройств (т. е. фобических расстройств, некоторых обсессивно-компульсивных расстройств и расстройств, связанных со стрессом). Если

паническую атаку можно представить как следствие симптомов другого специфического психического расстройства, то стоит применять спецификатор «с паническими атаками», нежели выставлять отдельно существующий диагноз панического расстройства. Если некоторые панические атаки в течение расстройства были неожиданными и не возникали обязательно в ответ на стимулы, обусловленные концентрацией внимания на тревоге, которая связана с соответствующим расстройством, стоит поставить отдельный диагноз панического расстройства. В таких случаях не нужно ставить спецификатор «с паническими атаками»⁷. Более низкое значение каппы для КОДУ к МКБ-11 относительно КОДУ к МКБ-10 для панического расстройства наводит на мысль, что клиницисты имели трудности в дифференциации ожидаемых и неожиданных панических атак или им было не ясно, когда использовать спецификатор «с паническими атаками», и они дополнительно использовали диагноз панического расстройства. Это представляет собой заметный пример компромисса между валидностью и надежностью. Основываясь на результатах данного исследования, финальная версия КОДУ к МКБ-11 содержит более детализированные указания о том, как дифференцировать неожиданные и ожидаемые панические атаки и как решать, применять ли спецификатор «с паническими атаками» или ставить дополнительный диагноз панического расстройства. Акцент на этой проблеме в образовательных программах может быть полезен в рамках внедрения МКБ-11.

Хотя посттравматическое стрессовое расстройство является хорошо распознаваемой клинической единицей, его критикуют за обширный состав кластера его симптомов и высокую частоту сочетаемости с другими расстройствами. В исследованиях также предполагалось, что порог для диагностики этого расстройства в МКБ-10 довольно низок^{48,49}. В КОДУ к МКБ-11 диагноз посттравматического стрессового расстройства проще по своей сути, чем в МКБ-10, и теперь требует наличия повторного переживания навязчивых симптомов «здесь и сейчас», против только претерпевания навязчивых мыслей о травмирующем событии, наряду с наличием функциональных нарушений⁵. Эта модель набирает все усиливающееся эмпирическое обоснование⁵⁰. Несмотря на то что более раннее интернет-исследование связанных со стрессом расстройств⁹ показало, что клиницисты не всегда применяют предлагаемые к МКБ-11 инструкции, касающиеся необходимого элемента в виде повторного переживания травматического(их) события(ий). Поздняя версия КОДУ к МКБ-11, использованная в настоящем исследовании, способствовала внесению дополнительной ясности относительно повторного переживания при ПТСР. Тем не менее применение некоторых изменений для посттравматического стрессового расстройства, представленных в МКБ-11, до сих пор является сложным для практикующих клиницистов. Дальнейшее изучение этих противоречий между клиническими экспертами на уровне определенных симптомов поможет лучше понять эту проблему. Особое внимание к новой сущности посттравматического стрессового расстройства в рамках образовательных программ по МКБ-11 также очень желательно.

Некоторые ограничения ПИВС МКБ-11 нуждаются в озвучивании. Во-первых, может показаться повторением, но методика со связанными экспертами (одновременно) при проверке надежности, которая не дает информации, излагаемой двумя диагностами, быть идентичной, обычно повышает ценность индекса каппа относительно каппы, получаемой, когда обследования проводятся отдельно^{26,51}. Во-вторых, настоящее исследование проводилось во множестве центров в разных странах, учитывая большую долю стран с низким и средним доходом, но участвовавшие клиницисты не могут считаться всемирно репрезентативной

выборкой профессионалов, диагностирующих психические расстройства. Участвующие учреждения обычно были высокостатусными центрами вторичной или третичной помощи, где обучение клиницистов диагностической классификации и обследованию, с большой вероятностью, соответствует самым высоким национальным стандартам. Также клинические интервьюеры, участвующие в исследовании, могли иметь особый интерес к диагностической классификации и к обучению работе с МКБ-11. Это можно трактовать как то, что надежность, полученная в данном исследовании, выше, чем та, что будет получена в рутинной практике во всех условиях, в которых КОДУ к МКБ-11 будет применена. Впрочем, эти проблемы присущи данной области исследований, разве что их можно улучшить уровнем ресурсов значительно более избыточным, чем тот, что был доступен для ПИВС.

Более того, поскольку исследовательские центры были большими академическими организациями, которые предназначены помогать пациентам с уровнем проблем с психическим здоровьем от умеренного до тяжелого, результаты могут быть не обобщаемыми на пациентов с более легкими расстройствами, которых можно встретить в условиях общества. Беспокойство на этот счет уменьшит тот факт, что КОДУ к МКБ-11 включает в себя специальные указания о разграничении расстройств от вариантов нормы и повысило диагностический порог для некоторых состояний, тестируемых в ПИВС (например, связанных со стрессом расстройств).

В итоге, настоящее исследование рассматривало лишь относительно малую часть широкого спектра диагнозов психических расстройств, которые могут применяться ко взрослым пациентам, обращая особое внимание на те, что ответственны за самый большой уровень бремени болезни, и те, что требуют большей части услуг в сфере психического здоровья в участвовавших центрах. Гораздо более широкий спектр диагностических категорий был рассмотрен с помощью интернет-исследований, и общая непротиворечивость между результатами этих двух типов исследований обнадеживает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПИВС КОДУ к МКБ-11 как экспериментальное полевое исследование³⁶ было разработано, чтобы получить информацию об источнике диагностических разночтений посредством изучения каждого элемента диагностического руководства для расстройств, включенных в определенный протокол. Это исследование дало дополнительные данные для ВОЗ, которые можно использовать для улучшения диагностических руководств до их публикации. ВОЗ также будет использовать данные для разработки обучающих руководств и обучающих занятий для клиницистов, чтобы помогать странам-участникам во внедрении МКБ-11, уделяя особое внимание странам с низким и средним доходом, в которых живет подавляющее большинство населения мира.

Основной вывод этого международного исследования в том, что предложенные КОДУ к МКБ-11 могут восприниматься профессионалами в области диагностики психического здоровья в широком диапазоне стран согласованно. Всемирная возможность применения часто диагностируемых психических расстройств КОДУ к МКБ-11 поддерживается оцененной надежностью этих руководств в различных условиях (в 28 центрах в 13 странах и на 5 языках), используя естественный дизайн полевого исследования и подход к обучению, который можно легко повторить при внедрении МКБ-11. За исключением ограниченного числа состояний, в которых мы потерпели неудачу, выводы исследования будут информировать последующие переосмотры вплоть до публикации МКБ-11.

Размах данного сотрудничества, включение в практику клиницистов по всему миру, управление обучением на многих языках и завершение этого исследования вовремя, что позволяет внести изменения в финальную версию руководства, – главные сильные стороны программы исследования МКБ-11. В дополнение к особой ценности этого исследования в образовании МКБ-11, ПИВС и всемирная сеть клинической практики для проводимых в интернете полевых исследований МКБ-11 ВОЗ (<http://gcp.network>) оживили интерес среди клиницистов по всему миру к участию в проводимом исследовании, и это позволит и далее улучшать многие измерения клинического понимания психических болезней и способов оказания психиатрической помощи.

Благодарности

Мнения, содержащиеся в данной работе, принадлежат их авторам, кроме тех, которые особо помечены, и не намерены представлять официальные правила или позицию Всемирной организации здравоохранения. Для национальной деятельности, связанной с этим проектом, финансирование получили следующие страны: Бразилия – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; Канада – University Medical Research Fund, Royal's University of Ottawa Institute of Mental Health Research; Япония – Japanese Society of Psychiatry and Neurology и Japan Agency for Medical Research and Development; Мексика – Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Дополнительная помощь в сборе данных в Бразилии, Ливане, Нигерии, Южной Африке и Тунисе была оказана программой всемирного психического здоровья Columbia University. В противном случае этот проект финансировался добровольными пожертвованиями участвующих учреждений. Авторы выражают свою признательность следующим людям, которые внесли значительный вклад в проведение исследования: Gustavo M. Barros, Ary Gadelha, Michel Haddad, Nuno H.P. Santos (Бразилия); Huajian Ma, Zhen Wang, Jingjing Huang (Китай); Huma Kamal, Nidhi Malhotra (Индия); Gaia Sampogna, Lucia Del Gaudio, Giuseppe Piegari, Francesco Perris, Luca Steardo Jr (Италия); Tomofumi Miura, Itta Namamura, Kiyokazu Atake, Ayako Endo, Yuki Kako, Shinichi Kishi, Michihiko Koeda, Shinsuke Kondo, Akeo Kurumaji, Shusuke Numata, Naoya Oribe, Futoshi Suzuki, Masashi Yagi (Япония); Sariah Daouk, Chadia Haddad, François Kazour, Nicole Khauli (Ливан); Francisco Juárez, Alejandra González, Omar Hernández, Carolina Muñoz (Мексика); Mayokun Odunleye (Нигерия); Tatiana Kiska, Oleg Limankin, Pavel Ponizovsky (Российская Федерация); Roxanne James, Christine Lochner, Adele Pretorius (Южная Африка); Carolina Ávila, Cora Fernández, Julián Gómez, Ana Izquierdo, Beatriz Vicario, Rubén Vicente (Испания); Rahma Damak (Тунис).

Библиография

- International Advisory Group for the Revision of ICD-10 Mental and Behavioural Disorders. A conceptual framework for the revision of the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. *World Psychiatry* 2011;10:86-92.
- Reed GM, Roberts MC, Keeley J et al. Mental health professionals' natural taxonomies of mental disorders: implications for the clinical utility of the ICD-11 and the DSM-5. *J Clin Psychol* 2013;69:1191-212.
- Gaebel W. Status of psychotic disorders in ICD-11. *Schizophr Bull* 2012;38:895-8.
- Maj M, Reed GM. The ICD-11 classification of mood and anxiety disorders: background and options. *World Psychiatry* 2012;11(Suppl. 1).
- Maercker A, Brewin CR, Bryant RA et al. Diagnosis and classification of disorders specifically associated with stress: proposals for ICD-11. *World Psychiatry* 2013;12:198-206.
- Stein DJ, Kogan CS, Atmaca M et al. The classification of obsessive-compulsive and related disorders in the ICD-11. *J Affect Disord* 2016;190:663-74.
- Kogan CS, Stein DJ, Maj M et al. The classification of anxiety and fear-related disorders in the ICD-11. *Depress Anxiety* 2016;33:1141-54.
- Tyrer P, Reed GM, Crawford MJ. Classification, assessment, prevalence and effect of personality disorder. *Lancet* 2015;385:717-26.
- Keeley JW, Reed GM, Roberts MC et al. Disorders specifically associated with stress: a case-controlled field study for ICD-11 Mental and Behavioural Disorders. *Int J Clin Health Psychol* 2016;16:109-27.
- World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
- Evans SC, Roberts MC, Keeley JW et al. Using vignette methodologies for study clinicians' decision-making: validity, utility, and application in ICD-11 field studies. *Int J Clin Health Psychol* 2015;15:160-70.
- Keeley JW, Reed GM, Roberts MC et al. Developing a science of clinical utility in diagnostic classification systems: field study strategies for ICD-11 mental and behavioural disorders. *Am Psychol* 2016;71:3-16.
- First MB, Reed GM, Hyman SE et al. The development of the ICD-11 Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines for Mental and Behavioural Disorders. *World Psychiatry* 2015;14:82-90.
- Reed GM. Toward ICD-11: improving the clinical utility of WHO's international classification of mental disorders. *Prof Psychol Res Pr* 2010;41:457-64.
- Reed GM, First MB, Medina-Mora ME et al. Draft diagnostic guidelines for ICD-11 mental and behavioural disorders available for review and comment. *World Psychiatry* 2016;15:112-3.
- Sartorius N, Kaelber CT, Cooper JE et al. Progress toward achieving a common language in psychiatry. Results from the field trial of the clinical guidelines accompanying the WHO classification of mental and behavioral disorders in ICD-10. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:115-24.
- Mullins-Sweatt SN, Widiger TA. Clinical utility and DSM-5. *Psychol Assess* 2009;21:302-12.
- Blashfield RK, Keeley JW, Flanagan EH et al. The cycle of classification: DSM-I through DSM-5. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:25-51.
- Stengel E. Classification of mental disorders. *Bull World Health Organ* 1959;21:601-63.
- Spitzer R, Sheehy M, Endicott J. DSM-III: Guiding principles. In: Rakoff V, Stancer H, Kedward H (eds). *Psychiatric diagnosis*. New York: Brunner/Mazel, 1977:1-24.
- World Health Organization. Glossary of mental disorders and guide to their classification. Geneva: World Health Organization, 1974.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al. Reliability of psychiatric diagnosis 2: a study of consistency of clinical judgments and ratings. *Am J Psychiatry* 1962;119:351-7.
- Ward CH, Beck AT, Mendelson M et al. The psychiatric nomenclature: reasons for diagnostic disagreement. *Arch Gen Psychiatry* 1962;7:198-205.
- Harvey PD, Heaton RK, Carpenter WT Jr et al. Diagnosis of schizophrenia: consistency across information sources and stability of the condition. *Schizophr Res* 2012;140:9-14.
- Regier DA, Narrow WE, Clarke DE et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnosis. *Am J Psychiatry* 2013;170:59-70.
- Chmielewski M, Clark LA, Bagby RM et al. Method matters: understanding diagnostic reliability in DSM-IV and DSM-5. *J Abnorm Psychol* 2015;124:764-9.
- Lahey BB, Applegate B, Barkley RA et al. DSM-IV field trials for oppositional defiant disorder and conduct disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1994;151:1163-71.
- Rounsaville BJ, Kosten TR, Williams JB et al. A field trial of DSM-III-R psychoactive substance dependence disorders. *Am J Psychiatry* 1987;144:351-5.
- Brittain PJ, Stahl D, Rucker J et al. A review of the reliability and validity of OPCRIT in relation to its use for the routine clinical assessment of mental health patients. *Int J Methods Psychiatr Res* 2013;22:110-37.
- Aboraya A, Rankin E, France C et al. The reliability of psychiatric diagnosis revisited: the clinician's guide to improve the reliability of psychiatric diagnosis. *Psychiatry* 2006;3:41-50.
- First MB. Counterpoint – there isn't enough evidence available to speculate on the reliability of diagnoses in clinical settings. *Psychiatry* 2007;4:24-5.
- Spitzer R, Forman J, Nee J. DSM-III field trials, I: initial interrater diagnostic reliability. *Am J Psychiatry* 1979;136:815-7.

33. Sartorius N, Ustün TB, Korten A et al. Progress toward achieving a common language in psychiatry, II: Results from the international field trials of the ICD-10 diagnostic criteria for research for mental and behavioral disorders. *Am J Psychiatry* 1995;152:1427-37.
34. Clarke DE, Narrow WE, Regier DA et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part I: study design, sampling strategy, implementation, and analytic approaches. *Am J Psychiatry* 2013;170:43-58.
35. Feinn R, Gelernter J, Cubells JF et al. Sources of unreliability in the diagnosis of substance dependence. *J Stud Alcohol Drugs* 2009;70:475-81.
36. First MB. The importance of developmental field trials in the revision of psychiatric classifications. *Lancet Psychiatry* 2016;3:579-84.
37. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;382:1575-86.
38. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
39. Andrews G, Peters L, Guzman A-M et al. A comparison of two structured diagnostic interviews: CIDI and SCAN. *Aust N Z J Psychiatry* 1995;29:124-32.
40. Lobbstaël J, Leurgans M, Arntz A. Inter-rater reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) and Axis II Disorders (SCID II). *Clin Psychol Psychother* 2011;18:75-9.
41. Bruehl S, Ohrbach R, Sharma S et al. Approaches to demonstrating the reliability and validity of core diagnostic criteria for chronic pain. *J Pain* 2016;17(Suppl. 9):T118-31.
42. Olatunji BO, Broman-Fulks JJ, Bergman SM et al. A taxometric investigation of the latent structure of worry: dimensionality and associations with depression, anxiety, and stress. *Behav Ther* 2010;41:212-28.
43. Stein DJ. Agoraphobia and panic disorder: options for ICD-11. *World Psychiatry* 2012;11(Suppl. 1):89-93.
44. Emmelkamp PMG. Specific and social phobias in ICD-11. *World Psychiatry* 2012;11(Suppl. 1):94-9.
45. Kinoshita Y, Chen J, Rapee RM et al. Cross-cultural study of conviction subtype Taijin Kyofu: proposal and reliability of Nagoya-Osaka diagnostic criteria for social anxiety disorder. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:307-13.
46. Santelmann H, Franklin J, Bußhoff J, et al. Test-retest reliability of schizoaffective disorder compared with schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression – a systematic review and metaanalysis. *Bipolar Disord* 2015;17:753-68.
47. Jager M, Haack S, Becker T et al. Schizoaffective disorder – an ongoing challenge for psychiatric nosology. *Eur Psychiatry* 2011;26:159-65.
48. Brewin CR, Fuchkan N, Huntley Z et al. Outreach and screening following the 2005 London bombings: usage and outcomes. *Psychol Med* 2010;40:2049-57.
49. Peters L, Slade T, Andrews G. A comparison of ICD-10 and DSM-IV criteria for posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 1999;12:335-43.
50. Brewin CR, Cloitre M, Hyland P et al. A review of current evidence regarding the ICD-11 proposals for diagnosing PTSD and complex PTSD. *Clin Psychol Rev* 2017;58:1-15.
51. Kraemer HC. The reliability of clinical diagnoses: state of the art. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:111-30.
52. Reed GM, Rebello TJ, Pike KM et al. WHO's Global Clinical Practice Network for mental health. *Lancet Psychiatry* 2015;2:379-80.

DOI:10.1002/wps.20524

Применяют ли специалисты в области психического здоровья диагностические классификации так, как мы предполагали? Всемирный опрос

Michael B. First¹, Tahilia J. Rebello², Jared W. Keeley³, Rachna Bhargava⁴, Yunfei Dai⁵, Maya Kulygina⁶, Chihiro Matsumoto⁷, Rebeca Robles⁸, Anne-Claire Stona⁹, Geoffrey M. Reed^{2,10}

¹Department of Psychiatry, Columbia University, College of Physicians and Surgeons and New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA; ²Global Mental Health Program, Columbia University, College of Physicians and Surgeons and Research Foundation for Mental Hygiene, New York, NY, USA; ³Department of Psychology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA; ⁴All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; ⁵Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, People's Republic of China; ⁶Moscow Research Institute of Psychiatry, National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation; ⁷Japanese Society of Psychiatry and Neurology, Tokyo, Japan; ⁸National Institute of Psychiatry Ramon de la Fuente Muniz, Mexico City, Mexico; ⁹Ministry for Solidarity and Health, Paris, France; ¹⁰World Health Organization, Geneva, Switzerland

Перевод: Шишкова Т.И. (Самара)

Редактура: к.м.н. Дорофейкова М.В. (Санкт-Петербург)

Представлены результаты всемирного опроса специалистов в области психического здоровья, прежде всего психиатров, выполненного в рамках разработки классификации психических и поведенческих расстройств для МКБ-11. Оценивались использование разных компонентов МКБ-10 и DSM специалистами, их мнение о практической значимости этих классификаций и частота использования «остаточных» категорий (т. е. «другое» и «неуточненное»). В предыдущих опросах большинство специалистов сообщили, что они часто пользуются формальными классификациями в повседневной работе, но о том, как именно эти классификации применяются, было известно очень мало. Например, предполагалось, что клиницисты могут использовать формулировки и коды диагноза из МКБ-10 только для того, чтобы соблюсти административные требования. Настоящий опрос проводился среди специалистов – членов Всемирной сети клинической практики (ВСКП), которую ВОЗ учредила для полевых испытаний МКБ-11 по всему миру. Всего на предложенные вопросы ответили 1764 члена ВСКП из 92 стран; 1335 человек – в отношении МКБ-10 и 429 – в отношении DSM (DSM-IV, DSM-IV-TR или DSM-5). Наиболее часто сообщалось об использовании классификаций в административных и финансовых целях: 68,1% респондентов регулярно обращаются к ним по этой причине. Чуть более половины (57,4%) часто или постоянно сверяются с рекомендациями и диагностическими критериями, чтобы удостовериться, соответствует ли им пациент. В то время как МКБ-10 чаще, чем DSM-5, используют в административных целях, другие различия между классификациями оказались небольшими или вовсе незначительными. Обе классификации респонденты оценили как полезные прежде всего в отношении формулирования диагноза, для коммуникации с другими специалистами в области здравоохранения и для преподавания и как в меньшей степени полезные для подбора лечения и определения прогноза. МКБ-10 признали более удобной для административных целей, чем DSM-5. Большинство специалистов сообщили, что время от времени пользуются остаточными диагностическими категориями: около 12% пользователей в случае МКБ-10 и 19% в случае DSM-5 ставят такие диагнозы часто или регулярно, в основном в случаях, которые не подходят ни под одну другую категорию, или если для постановки более конкретного диагноза недостаточно данных. Приведенные результаты дают актуальное и полное представление об использовании диагностических классификаций психических расстройств в повседневной клинической практике.

Ключевые слова: классификация психических расстройств, МКБ-11, МКБ-10, DSM-5, Всемирная сеть клинической практики, повседневная клиническая практика, психиатрический диагноз, административное использование, удобство в практике, остаточные диагностические категории.

(World Psychiatry 2018;17(2):187-195)

В течение последних десяти лет Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) занимается пересмотром главы, посвященной психическим и поведенческим расстройствам, в рамках подготовки нового, 11-го издания Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-11). Предлагаемые изменения в первую очередь нацелены на то, чтобы сделать классификацию более удобной для практического применения специалистами в области психического здоровья, находящимися «на передовой», в том числе психиатрами¹.

Первый шаг в направлении повышения удобства использования классификации в практической медицине – изучить, как на самом деле классификация используется в настоящее время^{2,3}. В начале процесса пересмотра МКБ-11 ВОЗ провела два опроса среди психологов⁴ и психиатров⁵ об использовании классификаций психических расстройств и отношении к ним в целом. В первую очередь вопросы предназначались для оценки мнения респондентов о классификации, в том числе ее основных целях, идеальном количестве диагностических категорий, оптимальной гибкости в использовании критериев, лучшем способе

отразить в классификации концепции функционального статуса и тяжести расстройства, преимущественном использовании дименсионального или категориального подхода в диагностике, трудностях применения существующих классификаций в условиях разных культур. Меньшая часть опроса касалась практического применения классификаций: как часто формальными классификациями пользуются в повседневной работе, к какой из них прибегают чаще, какие категории используют чаще всего. Для диагнозов, которые использовались хотя бы раз в неделю, респонденты должны были указать, насколько они точны и просты в использовании.

В данных опросах 79% участвовавших психиатров и 60% психологов сообщили, что «часто» или «почти всегда» используют формальные классификации в ежедневной практике, а 14% психиатров и 18% психологов ответили, что пользуются ими «иногда». Однако эти результаты не дают нам четкого представления о том, как именно применяются формальные классификации. Например, это может быть исключительно внесение в документацию формулировок диагноза или кодов из классификации, а

может быть использование диагностических рекомендаций и критериев⁶. В самом деле, бытует мнение, что психиатры используют МКБ только как систему кодирования для административных целей, поэтому пересмотры данной классификации не окажут значимого влияния на постановку диагноза.

О фактическом применении МКБ и DSM в мировой клинической практике психиатрами и другими специалистами в области психического здоровья известно очень мало. Ограниченные сведения, которыми мы располагаем, в основном получены из опросов⁷⁻¹¹. Однако эти опросы были нацелены почти исключительно на исследование мнения респондентов о разных классификациях и их предпочтений, а не на сбор информации об их применении. Например, опрос, проведенный Mellsor и соавт. в 2006 г.¹², предлагался психиатрам из семи разных стран^{13,14} и включал только один общий вопрос об использовании классификаций, а именно: как часто (постоянно, иногда или никогда) они используют каждую из пяти осей DSM-5, МКБ-10 и Международную классификацию функционирования (МКФ) в своей клинической практике. Единственное исключение составляет опрос, проведенный в 1991 г. на Съезде американских детских психиатров: он включал несколько целенаправленных вопросов о том, как врачи используют DSM-III-R применительно к расстройствам у детей¹⁵. Опрос показал, что, в зависимости от диагноза, постоянно ко всем критериям DSM-III-R для постановки диагноза обращались от 47 до 66% респондентов и часто обращались к данному руководству перед установлением диагноза от 28 до 49%.

В данной статье описаны результаты подробного всемирного опроса специалистов в области психического здоровья об использовании МКБ-10 и последних двух версий DSM. Цель данной работы – прояснить, как именно в рутинной клинической практике применяются разные компоненты МКБ-10 и DSM (например, коды диагнозов, диагностические руководства и критерии, описательная часть), а также сравнить использование этих двух классификационных систем между собой. Кроме того, специалистам предлагалось ответить, насколько полезными для разных целей (например, коммуникации, подбора лечения) они считают МКБ и DSM и насколько часто используют «остаточные» категории (т. е. «другое», «неуточненное», «нигде более не классифицируемое»).

И в МКБ, и в DSM такие «остаточные категории» предусмотрены для случаев, когда расстройство не удовлетворяет критериям ни одного из более конкретных диагнозов или когда информации для постановки более точного диагноза недостаточно (например, в условиях приемного отделения). Существует предположение, что относительно частое использование таких диагнозов может косвенно свидетельствовать о недостатках классификационных систем: либо они сложны в использовании для клиницистов, либо недостаточно точно описывают пациентов¹⁶, либо некоторых диагнозов специалисты стараются избегать, чтобы не подвергать пациента стигматизации.

Опрос проводился среди специалистов, зарегистрированных во Всемирной сети клинической практики (ВСКП)^{17,18}, которая была создана Департаментом ВОЗ по психическому здоровью и токсикомании с целью привлечь специалистов по всему миру к полевым испытаниям раздела МКБ-11 о психических и поведенческих расстройствах. Членами ВСКП могли стать специалисты в области психического здоровья, которые завершили обучение и имеют лицензию на осуществление практики в стране, где проживают (<https://gcp.net>). В состав ВСКП сейчас входят более 14 тыс. специалистов из 154 стран, из них более половины – психиатры. Хотя изначально сеть была организована для полевых испытаний МКБ-11, она также позволяет прово-

дить опросы на смежные темы среди представителей разных специальностей в области психического здоровья. Данный опрос – первая попытка использовать ВСКП, чтобы изучить мнение профессионалов о чем-то, кроме новой редакции диагностического руководства МКБ.

МЕТОДЫ

Участники

В исследовании принимали участие члены ВСКП. На момент набора участников в системе были зарегистрированы 11 707 пользователей из 139 стран, которые говорили на 9 разных языках. Решено было проводить опрос на шести: китайском, английском, французском, японском, испанском и русском. Языки выбирались по количеству их представителей в ВСКП с учетом доступности ресурсов для перевода.

Интернет-опрос проводился на шести языках с использованием специализированного сервиса Qualtrics. Опрос состоял из вопросов о классификации и отдельного модуля с вопросами о техническом сопровождении. Изначальный текст опроса был создан на английском языке, выверен на предмет применимости и релевантности в разных странах (этого требовали содержащиеся в вопросах примеры и т. д.) и затем переведен на остальные пять языков с последующей тщательной проверкой, в частности, валидацией двуязычными экспертами¹⁹.

Приглашение поучаствовать в опросе было отправлено через систему Qualtrics 9792 зарегистрированным членам ВСКП, которые, по указанной при регистрации информации, владели одним из языков исследования и являлись практикующими специалистами. Тем, кто еще не принял участия в опросе, через две и через четыре недели отправлялись напоминания на электронную почту. Через два месяца после первого приглашения сбор данных на всех языках был закрыт.

Из 9792 приглашенных к участию членов ВСКП 2960 (30,2%) перешли по ссылке в приглашении и изъявили согласие участвовать в исследовании, ответив положительно на соответствующий первый вопрос анкеты. Таким образом, охват настоящего опроса сравним с таковым при полевых испытаниях через систему ВСКП.

В начале опроса участникам предлагалось ответить: а) практикуют ли они на данный момент в сфере психического здоровья как минимум час в неделю; б) входит ли в их компетенцию установление диагноза психического расстройства; в) приходилось ли им часто или на постоянной основе использовать МКБ-10 или одну из версий DSM (DSM-5, DSM-IV или DSM-IV-TR) за последний год (с вариантами ответа: никогда/редко, иногда, часто, постоянно). Участникам, которые не удовлетворяли эти критериям, дальнейшие вопросы не предлагались, они сразу переходили к модулю о техническом сопровождении.

Участников, которые указали, что часто или постоянно применяли одну из интересующих классификаций за последний год, далее расспрашивали о ней более подробно. Участникам, которые ответили, что часто или постоянно обращались и к МКБ, и к DSM («смешанные пользователи»), был задан вопрос, с какой целью они их использовали. Если в клинических целях участник использовал только одну из них, то в дальнейшем задавались вопросы по ней. Если участник использовал в клинических целях МКБ-10 и какую-то из версий DSM, то дальше он получал вопросы по МКБ-10. Если участник утверждал, что пользуется в клинических целях DSM, то опрос уточнял, какой именно редакцией; если более чем одной, то при дальнейшем расспросе имелась в виду в основном DSM-5. В особенностях использования DSM-5, DSM-IV и DSM-IV-TR в дальнейшем не было обнаружено значимых различий, поэтому пользователей DSM объединили в одну группу.

Содержание опроса

В модуле уточняющих вопросов об МКБ-10 или DSM участников в первую очередь спрашивали, какой версией (или версиями) и в каком формате (бумажном или электронном) они пользуются. Отличительной особенностью МКБ-10 является наличие разных вариантов классификации²⁰, в том числе клинических описаний и диагностических руководств²¹, предназначенных для использования в клинической практике; исследовательских диагностических критериев²²; а также статистической версии, которая содержит только краткие наименования психических и поведенческих расстройств²³ и служит для сбора и обработки статистической информации в странах, присоединившихся к ВОЗ. Пользователям МКБ-10 предлагалось ответить, приходилось ли им использовать каждую из версий за последний год и если какой-то из версий они не пользовались, то представляют ли, как она выглядит. Для большей достоверности к вопросам прилагался образец из каждой версии. И в случае МКБ, и в случае DSM был предусмотрен вопрос, использует респондент классификацию в бумажном или электронном виде.

Далее участников подробно расспрашивали, насколько часто они используют классификацию разными способами (например, систематически сверяются с диагностическими руководствами и критериями или просматривают другой сопровождающий текст) и для разных целей (например, для заполнения учетной и финансовой документации, коммуникации с пациентами и членами их семей). Частоту использования на первом этапе диагностики и в ходе лечения предлагалось оценить по четырехбалльной шкале: никогда / редко, иногда, часто, постоянно. Участников также просили оценить, насколько та или иная система полезна для разных целей (например, для подбора лечения или определения прогноза), по четырехбалльной системе: бесполезна / польза несущественная, довольно полезна, очень полезна, чрезвычайно полезна.

Кроме того, участникам опроса предлагалось ответить, как часто и по какой причине они прибегают к формулировкам «другое уточненное» или «неуточненное» из МКБ или «нигде более не классифицируемое» из DSM. Чтобы определить, действительно ли специалисты используют эти категории по назначению, среди вариантов ответа были как

Показатель	Прошли версию опроса про МКБ-10 (n=1335)	Прошли версию опроса про DSM (n=429)	Всего (n=1764)
Возраст на момент регистрации в сети, годы (средний \pm CO)	45,4 \pm 10,7	48,6 \pm 12,6	46,2 \pm 11,3
Опыт работы после завершения обучения, годы (средний \pm CO)	15,6 \pm 10,1	17,5 \pm 11,7	16,1 \pm 10,5
Пол, n (%):			
мужчины	877 (65,7)	242 (56,4)	1119 (63,4)
женщины	457 (34,2)	187 (43,6)	644 (36,5)
другой/не указан	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)
Профессия, n (%):			
врач	1102 (82,5)	214 (49,9)	1316 (74,6)
психолог	198 (14,8)	144 (33,6)	342 (19,4)
медицинская сестра	2 (0,1)	1 (0,2)	3 (0,2)
социальный работник	4 (0,3)	27 (6,3)	31 (1,8)
консультант	13 (1,0)	23 (5,4)	36 (2,0)
сексолог	0	4 (0,9)	4 (0,2)
логопед	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)
трудотерапевт	14 (1,0)	0	1 (<0,1)
другие		16 (3,7)	30 (1,7)
Уровень дохода страны, n (%):			
высокий	781 (58,5)	284 (66,2)	1065 (60,4)
выше среднего	404 (30,3)	106 (24,7)	510 (28,9)
ниже среднего	136 (10,2)	27 (6,3)	163 (9,2)
низкий	14 (1,0)	11 (2,6)	25 (1,4)
Язык, n (%):			
китайский	254 (19,0)	10 (2,3)	264 (15,0)
английский	429 (32,1)	204 (47,6)	633 (35,9)
французский	144 (10,8)	59 (13,8)	203 (11,5)
японский	137 (10,3)	63 (14,7)	200 (11,3)
русский	229 (17,2)	0	229 (13,0)
испанский	142 (10,6)	93 (21,7)	235 (13,3)
Региональное бюро ВОЗ, n (%):			
Африка	27 (2,0)	15 (3,5)	42 (2,4)
Северная Америка	11 (0,8)	131 (30,5)	142 (8,0)
Южная Америка	128 (9,6)	78 (18,2)	206 (11,7)
Восточное Средиземноморье	24 (1,8)	31 (7,2)	55 (3,1)
Европа	644 (48,2)	71 (16,6)	71 (16,6)
Юго-Восточная Азия	92 (6,9)	15 (3,5)	107 (6,1)
Западная часть Тихого океана – Азия	395 (29,6)	74 (17,2)	469 (26,6)
Западная часть Тихого океана – Океания	14 (1,0)	14 (3,3)	28 (1,6)

вполне легитимные причины (например, случай, который не вписывается ни в одну из более конкретных категорий), так и более сомнительные (например, нежелание вносить в документацию пациента конкретную диагностическую информацию).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

После того как были исключены участники, не соответствующие квалификационным критериям, а также 13 человек, которые согласились участвовать в опросе и соответствовали вышеперечисленным критериям, но предоставили недостаточно данных для анализа, окончательный размер выборки составил 1764 члена ВСКП. Как показано в табл. 1, 1335 из них отвечали на вопросы относительно МКБ-10 (75,7% выборки) и 429 – в том, что касается DSM (24,3%).

Демографические характеристики выборки представлены в табл. 1. Около двух третей выборки составили мужчины (63,4%), три четверти опрошенных (74,6%) имели медицинское образование, и 90% из них были психиатрами. Опрос прошли участники из 92 стран, 39,5% специалистов практиковали в странах с низким и средним уровнем дохода. Участники представляли все регионы мира, хотя и не в равной степени, но это распределение примерно отражает обеспеченность разных регионов специалистами в области психического здоровья²⁴. Значимое большинство участников (64,1%) прошли опрос не на английском языке. Средний возраст опрошенных составил 46,2±11,3 года, опыт практической деятельности после завершения обучения составил в среднем 16,1±10,5 года.

Использование классификаций

На вопрос, с какой версией классификации они работали в последний год, почти три четверти пользователей МКБ-10 ответили, что это были клинические описания и диагностические руководства, 26,4% – исследовательские диагностические критерии и 32,0% – статистическая версия (вопрос допускал несколько ответов). Только 7,6% пользователей МКБ-10 никогда не сталкивались с клиническими описаниями и диагностическими руководствами. Большинство пользователей DSM (86,9%) ответили, что применяют полную версию (т. е. диагностические критерии с сопроводительным текстом), 47,3% – версию, содержащую только диагностические критерии, и 11,7% – список диагнозов с кодами без критериев (вопрос допускал несколько ответов).

Несмотря на доступность диагностических критериев и кодов в электронном виде, респонденты отдавали предпоч-

тение бумажным версиям. 93,3% пользователей МКБ и 84,6% пользователей DSM применяли для поиска кодов диагнозов классификации в печатном варианте, а к электронным источникам (таким как сайты ВОЗ или Американской психиатрической ассоциации, соответствующие вкладки электронных историй болезни и другие сервисы) обращались 44,1% пользователей МКБ и 30,5% пользователей DSM. Та же тенденция проявилась в отношении диагностических руководств и критериев: 92,5% пользователей МКБ и 84,8% пользователей DSM имели бумажные версии, к электронному варианту прибегали примерно 35% пользователей в случае и МКБ, и DSM (вопрос допускал несколько ответов).

Особенности использования разных компонентов диагностических классификаций (т. е. диагностических кодов, диагностических руководств/критериев, сопроводительного текста) представлены в табл. 2. Специалисты утверждали, что чаще всего используют диагностические классификации в административных и финансовых целях, 68,1% прибегают к ним часто или постоянно при первичном осмотре.

Также в опросе выяснялось, как часто респонденты обращались к диагностическим критериям, чтобы убедиться, подходят ли они в конкретной клинической ситуации, и, с другой стороны, как часто они ставят диагноз, не сверяясь с руководствами и критериями: эти вопросы не были взаимоисключающими. Чуть более половины респондентов (57,4%) сообщили, что прибегают к диагностическим критериям часто или постоянно при первичной диагностике, а в ходе лечения этот показатель снижается до 48%. Без диагностических критериев и при постановке диагноза, и в процессе лечения обходились примерно половина респондентов (49,8 и 50% соответственно). Использование сопроводительного текста гораздо менее распространено: 36,2% при первичном осмотре и 28,2% в процессе лечения.

Мало распространенным оказалось использование классификационных систем для общения с пациентами и их родственниками: всего 34,9% участников опроса применяли их с этой целью часто или постоянно при первичном осмотре и 32,4% – по ходу лечения.

Чтобы облегчить сравнение МКБ и DSM по частоте использования и практической значимости, для каждого показателя частоту по шкале Ликерта трансформировали в стандартную взвешенную частоту. Для этого каждому ответу присваивалась своя значимость: никогда/редко – 1 балл, иногда – 2 балла, часто – 3 балла и постоянно – 4 балла, и частоту каждого варианта ответа умножали на соответствующее ему количество баллов. Полученные

Показатель	Никогда/редко	Иногда	Часто	Постоянно
Частота использования диагностических кодов в административных/финансовых целях, %:				
первичная диагностика	18,4	13,5	19,2	48,9
в процессе лечения	18,4	18,5	22,6	40,5
Частота обращения к диагностическим руководствам/критериям при клинической оценке, %:				
первичная диагностика	5,2	37,4	33,9	23,5
в процессе лечения	8,8	43,2	31,3	16,7
Частота постановки диагноза без обращения к диагностическим руководствам/критериям, %:				
первичная диагностика	18,2	32,0	36,8	13,0
в процессе лечения	17,2	32,8	35,9	14,1
Частота обращения к сопроводительному тексту помимо диагностических руководств/критериев, %:				
первичная диагностика	16,8	46,9	26,1	10,1
в процессе лечения	21,4	50,5	21,3	6,9
Частота использования диагностических систем для общения с пациентом и/или его родственниками, %:				
первичная диагностика	25,9	39,2	21,1	13,8
в процессе лечения	26,6	41,0	20,9	11,5

Таблица 3. Сравнение особенностей использования МКБ и DSM (стандартные взвешенные частоты)			
Показатель	МКБ-10 (n=1335)	DSM (n=429)	χ^2 (df=3)
Частота использования диагностических кодов в административных/финансовых целях:			
первичная диагностика	0,7021	0,5369	58,83***
в процессе лечения	0,6557	0,4965	57,41***
χ^2 (df=3)	28,66***	0,14	
Частота обращения к диагностическим руководствам/критериям при клинической оценке:			
первичная диагностика	0,5643	0,6511	32,79***
в процессе лечения	0,5101	0,5478	7,18
χ^2 (df=3)	24,28***	27,46***	
Частота постановки диагноза без обращения к диагностическим руководствам/критериям:			
первичная диагностика	0,4961	0,4390	11,68**
в процессе лечения	0,4979	0,4639	4,33
χ^2 (df=3)	1,61	1,99	
Частота обращения к сопроводительному тексту помимо диагностических руководств/критериев:			
первичная диагностика	0,4215	0,4646	8,63*
в процессе лечения	0,3810	0,3722	1,98
χ^2 (df=3)	14,55**	23,77***	
Частота использования диагностических систем для коммуникации с пациентом и/или его родственниками:			
первичная диагностика	0,4010	0,4343	4,93
в процессе лечения	0,3868	0,4017	2,50
χ^2 (df=3)	3,49	2,15	
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001			

значения затем трансформировались в стандартную взвешенную частоту: все баллы за один вопрос складывали, полученную сумму вычитали из минимально возможной суммы, а результат делили на максимально возможный разброс величин. При таком подходе результаты варьируют от 0 до 1, все они находятся на одной шкале и каждый отдельный результат принимается во внимание.

Сравнительная характеристика использования МКБ и DSM при первичной диагностике и по ходу лечения представлена в табл. 3. Пользователи МКБ-10 чаще применяли классификацию в административных и финансовых целях, чем пользователям DSM, особенно при постановке диагноза. Используя DSM специалисты были менее склонны ставить диагноз без обращения к классификации и более склонны в каждом отдельном случае сверяться с критериями, однако в абсолютных величинах эти различия оказались несущественными. Пользователи обеих диагностических систем были более склонны сверяться с диагностическими критериями при первичной диагностике, чем по ходу лечения.

Практическое значение классификаций

В табл. 4 отражено, как участники опроса оценили полезность применения классификаций для разных целей в течение последнего года. Респонденты отметили наиболее высокую утилитарность обеих систем для выполнения административных требований, установления диагноза, общения с другими специалистами в области здравоохранения, а также для преподавания; наименее применяемы классификации оказались для подбора лечения и определения прогноза.

Пользователи МКБ-10 отмечали большую значимость классификации для административных целей, чем пользователи DSM, а те, в свою очередь, чаще называли DSM полезной для общения с пациентами и их родственниками, однако в абсолютных значениях разница в последнем пункте была невелика. В остальных показателях практической полезности МКБ-10 и DSM были на сходном уровне.

Результаты «смешанных пользователей» – участников опроса, которые сообщили, что часто или постоянно пользуются и МКБ-10, и DSM, – представлены в табл. 5. По

нашим сведениям, специалисты из США и Канады не всегда могут точно сказать, пользуются они МКБ-10 или DSM, поскольку в этих странах существуют свои клинические модификации МКБ-10. По этой причине 55 участников опроса из США и Канады были исключены из исследования.

В административных целях «смешанные пользователи» гораздо чаще применяли МКБ-10 (70,7%), чем DSM (21,0%), однако для постановки диагноза они пользовались обеими классификациями в равной степени. В исследовательских и образовательных целях «смешанные пользователи» чаще применяли DSM.

Применение «остаточных» категорий

67,5% пользователей МКБ-10 и 72,7% пользователей DSM ответили, что используют «остаточные» диагностические категории хотя бы иногда, в то время как часто или постоянно к ним прибегают 11,6% пользователей МКБ-10 и 19,3% пользователей DSM. Причины использования этих категорий, для сравнения представленные в виде стандартных взвешенных частот, отражены в табл. 6.

Наиболее распространенные причины в случае и МКБ-10, и DSM – клиническая ситуация, которая не соответствует ни одной из конкретных диагностических категорий, а также случаи, когда информации для постановки более точного диагноза недостаточно. Значимых различий в ответах пользователей DSM и МКБ-10 не было, за исключением немного большей в случае пользователей МКБ-10 тенденции использовать остаточную диагностическую категорию, если состояние пациента удовлетворяет критериям одновременно нескольких категорий из одной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз психического или поведенческого расстройства присваивается пациенту с несколькими целями: а) в связи с административной необходимостью; б) для упрощения обсуждения пациента с другими врачами; в) диагноз зачастую играет важную роль при определении прогноза и тактики лечения; г) он может способствовать психообразованию пациента и его родственников. Обеспечить выполне-

Показатель	МКБ-10 (n=1335)	DSM (n=429)	χ^2 (df=3)
Административные требования	0,7486	0,5066	236,71***
Постановка диагноза	0,6777	0,6589	4,85
Подбор лечения	0,3658	0,3388	4,99
Общение с пациентом/родственниками	0,3910	0,4406	11,32*
Определение прогноза	0,3870	0,3916	0,95
Общение с другими специалистами в области здравоохранения	0,6449	0,6426	0,77
Преподавание	0,6275	0,6535	3,52

*p<0,05, ***p<0,001

Показатель	МКБ-10	DSM	χ^2 (df=3)
Административные требования, n (%)	428 (70,7)	127(21,0)	115,27***
Установление диагноза в клинической практике, n (%)	445 (73,6)	458 (75,7)	0,11
Исследовательская деятельность, n (%)	246 (40,7)	475 (78,5)	46,23***
Преподавание, n (%)	347 (57,4)	498 (82,3)	15,97***

***p<0,001

Показатель	МКБ-10 (n=916)	DSM (n=317)	χ^2 (df=3)
Симптомы пациента не соответствуют ни одной из более конкретных категорий	0,6001	0,6090	1,61
Недостаточно информации для постановки более точного диагноза	0,4554	0,4733	4,56
Невозможно определить, является состояние первичным или вторичным	0,2882	0,2863	0,11
Состояние пациента удовлетворяет критериям одновременно нескольких диагнозов из одной группы	0,2926	0,2265	17,64***
Во избежание внесения более конкретных диагностических данных в документацию пациента	0,1850	0,1795	0,66
Постановка более точного диагноза не повлияет на оказываемую помощь	0,1709	0,1934	2,75

***p<0,001

ние этих целей призваны диагностические классификационные системы: для административных нужд существуют диагностические коды, для постановки точного диагноза – диагностические критерии и руководства, а также сопроводительный текст, который облегчает проведение дифференциальной диагностики и разъясняет роль онтогенетических и культурных факторов в клинических проявлениях расстройства. Однако в какой мере специалисты используют все перечисленные компоненты диагностических систем – остается неясным³.

Результаты опроса подтвердили некоторые общепринятые представления об использовании классификаций. В частности, чаще всего к классификациям обращаются за кодами диагнозов для отчетной и финансовой документации. В большинстве стран требуется указывать код диагноза при каждом врачебном приеме, и результаты опроса вполне это отражают. Тем не менее 18,4% респондентов ответили, что редко или вообще никогда не используют классификацию с этой целью; возможно, это относится к типу организации, при котором внесением кодеров в документацию занимается не врач, а другой персонал (специалисты учреждения по экономике или статистике).

Большинство врачей – членов ВСКП (57,4%) сообщили, что часто или постоянно сверяются с диагностическим руководством или критериями при постановке первоначального диагноза; этот результат противоречит распространенному мнению, что специалисты пользуются классификациями, в частности, МКБ-10, только ради диагностических кодировок. Только 5,2% членов ВСКП ответили, что для них совершенно не свойственно систематически

сверяться с критериями или диагностическим руководством при постановке диагноза. Практика постановки диагноза без обращения к критериям или руководству оказалась не такой распространенной: менее половины респондентов сообщили, что обходятся без них при первичной оценке. Для других целей классификации также использовали нечасто: лишь 34,9% респондентов сообщили, что часто или постоянно прибегают к ним в общении с пациентами или их родственниками, предоставляя информацию о диагнозе.

Сравнение особенностей использования двух классификационных систем выявило, что МКБ шире используется в административных и финансовых целях, чем DSM. Этот результат неудивителен, поскольку в большинстве стран, где при каждом врачебном приеме требуется указывать диагноз, для учета используется именно МКБ. Единственное значимое различие между МКБ и DSM касается диагностических руководств и критериев: пользователи DSM более склонны сверяться с критериями при постановке диагноза, а пользователи МКБ – обходиться без них, однако и эти различия невелики. Это может быть связано, с одной стороны, с низкой практической значимостью критериев МКБ по мнению специалистов, или, с другой стороны, с тем, что критерии DSM более сложны и их труднее запомнить. К сопровождающему тексту пользователи DSM также обращаются чаще, возможно, поскольку DSM содержит достаточно обширные фрагменты с пояснениями по сравнению с МКБ-10. В МКБ-11 планируется исправить этот недостаток и дополнить каждый диагноз информационным фрагментом, построенным по универсальной схеме²⁰.

Специалисты оценили практическую полезность обеих классификаций как высокую в ситуациях работы с документами, установления диагноза, общения с другими специалистами в области здравоохранения и преподавания; как низкую – в ситуациях подбора лечения и определения прогноза. Результаты в этом пункте вопроса отражают давно известные недостатки описательных категориальных классификаций^{25,26}: категории диагностически гетерогенны, а между диагностической категорией и подходом к лечению нет однозначной связи. Несколько более ранних опросов (в том числе предпринятый ВПА совместно с ВОЗ на начальных этапах разработки МКБ-11) содержали вопрос, каковую из целей диагностических классификаций респонденты считают самой важной. Во всех опросах лидировали два варианта ответа: классификации необходимы, чтобы облегчить коммуникацию между специалистами и для принятия решений о выборе лечебной тактики. С этой точки зрения МКБ и DSM в нашем опросе получили среднюю оценку: коммуникация с другими специалистами оказалась среди сфер, где классификации были наиболее востребованы, а для подбора терапии их значимость оказалась низкой. Применение для общения с пациентами и их родственниками тоже оказалось не так актуально, хотя для DSM этот показатель немного выше в сравнении с МКБ.

Наконец, вопрос об «остаточных» категориях («другое уточненное», «неуточненное» и «нигде более не классифицируемое») выявил, что они применяются достаточно часто (больше пользователями DSM, чем МКБ-10), хотя довольно значимое меньшинство респондентов (около 32% пользователей МКБ-10 и 27% пользователей DSM) обходится вовсе без них. Судя по результатам опроса, они применяются в основном по назначению: три наиболее часто названные причины использования остаточных категорий являются вполне правомочными (симптомы пациента не соответствуют ни одной из более конкретных категорий; недостаточно информации для постановки более точного диагноза; невозможно определить, является состояние первичным или вторичным).

Можно было предположить, что пользователи DSM чаще, чем пользователи МКБ, обращаются к остаточным категориям потому, что МКБ имеет больший диагностический охват, т. е. категории определены более широко и вероятность, что пациент попадет под их описание, выше, чем в случае DSM, где категории более узкие. Однако распространенность причины, на которой бы это отразилось (а именно – «симптомы пациента не соответствуют ни одной из более конкретных категорий») была в обеих группах одинаковой. Единственная причина, которую пользователи МКБ называли чаще, чем пользователи DSM, – состояние пациента удовлетворяет критериям одновременно нескольких категорий из одной группы – не вполне правомерна, поскольку, согласно правилам пользования и МКБ, и DSM, в таких случаях необходимо указывать одновременно несколько диагнозов.

Главные преимущества данного исследования, во-первых, в том, что предъявленные участникам вопросы были направлены именно на особенности использования классификаций, а не просто имели целью получить мнение о них; а во-вторых – в привлечении специалистов по всему миру, из стран с разным уровнем дохода, говорящих на разных языках, которые составили разнородную выборку. Все участники подтвердили, что они регулярно устанавливают диагнозы в своей клинической практике.

Основное ограничение опроса заключается в том, что выборка недостаточно репрезентативна относительно всего сообщества специалистов в области психического здоровья, поскольку ВСКП изначально создавалась для специалистов, которые будут участвовать в испытаниях диагностических классификаций, и логично предположить,

что вошедшие в ее состав лица пользуются классификациями чаще и проявляют большую заинтересованность в вопросе, чем среднестатистический врач. Таким образом, полученную высокую частоту обращения к руководству или критериям, чтобы удостовериться, соответствует ли им пациент, может быть, неправомерно распространять на всех специалистов, поскольку уровень заинтересованности в классификациях среди них различается. Однако эта проблема касается всех подобных опросов: даже если участники выбираются случайно; как правило, те немногие, кто соглашается поучаствовать, делают это именно потому, что сами заинтересованы в теме опроса.

Кроме того, при ответах на некоторые вопросы респонденты могут быть подвержены эффекту социальной желательности, т. е. пытаться представить свою работу в лучшем свете.

ВЫВОДЫ

Если бы подтвердилось общепринятое мнение, что использование МКБ и DSM клиницистами сводится к формулированию и кодированию диагнозов, все потенциальные усилия по усовершенствованию диагностических руководств МКБ и критериев DSM принесли бы мало пользы в клинической практике. Но, хотя члены ВСКП обозначили участие в проекте свою позицию большей заинтересованности в классификациях, чем среднестатистические врачи, результаты опроса все же показывают, что классификации применяются в реальной клинической практике, а значит, их переработка и усовершенствование с большой вероятностью на нее повлияют.

Поскольку методика самоопросника имеет некоторые ограничения в изучении фактического поведения, в будущем целесообразно применить и другие подходы^{2,3}, такие как, например, непосредственное наблюдение в клинических условиях. Такое исследование поможет не только улучшить классификационные системы, но и повысить их применимость в качестве связующего звена между клинической практикой и теоретическими знаниями.

Библиография

1. International Advisory Group for the Revision of ICD-10 Mental and Behavioural Disorders. A conceptual framework for the revision of the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. *World Psychiatry* 2011;10:86-93.
2. First M, Pincus H, Levine J et al. Clinical utility as a criterion for revising psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2004;161:946-54.
3. First MB, Bhat V, Adler D et al. How do clinicians actually use the DSM in clinical practice and why we need to know more. *J Nerv Ment Dis* 2014; 202:841-4.
4. Reed GM, Correia JM, Esparza P et al. The WPA-WHO global survey of psychiatrists' attitudes towards mental disorders classification. *World Psychiatry* 2011;10:118-31.
5. Evans SC, Reed GM, Roberts MC et al. Psychologists' perspectives on the diagnostic classification of mental disorders: results from the WHOIUPsyS Global Survey. *Int J Psychology* 2013;48:177-93.
6. Maj M. The media campaign on the DSM-5: recurring comments and lessons for the future of diagnosis in psychiatric practice. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015;24:197-202.
7. Jampala V, Sierles F, Taylor M. Consumers' views of DSM-III: attitudes and practices of U.S. psychiatrists and 1984 graduating psychiatric residents. *Am J Psychiatry* 1986;143:148-53.
8. Jampala V, Sierles F, Taylor M. The use of DSM-III in the United States: a case of not going by the book. *Compr Psychiatry* 1988;29:39-47.
9. Mezzich JE. International surveys on the use of ICD-10 and related diagnostic systems. *Psychopathology* 2002;35:72-5.
10. Someya T, Takahashi M, Takahashi S. Is DSM widely accepted by Japanese clinicians? *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:437-50.
11. Zimmerman M, Jampala VC, Sierles FS et al. DSM-III and DSM-III-R: what are American psychiatrists using and why? *Compr Psychiatry* 1993;34:365-74.

12. Mellsop GW, Dutu G, Robinson G. New Zealand psychiatrists views on global features of ICD-10 and DSM-IV. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41:157-65.
13. Mellsop GW, Banzato C, Shinfuku N et al. An international study of the views of psychiatrists on present and preferred characteristics of classifications of psychiatric disorders. *Int J Ment Health* 2007;36:17-25.
14. Suzuki Y, Takahashi T, Nagamine M et al. Comparison of psychiatrists' views on classification of mental disorders in four East Asian countries/areas. *Asian J Psychiatry* 2010;3:20-5.
15. Setterberg SR, Ernst M, Rao U et al. Child psychiatrists' views of DSM-III-R: a survey of usage and opinions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:652-8.
16. Reed GM. Toward ICD-11: improving the clinical utility of WHO's International Classification of Mental Disorders. *Prof Psychol Res Pr* 2010;41:457-64.
17. Reed GM, Rebello TJ, Pike KM et al. WHO's Global Clinical Practice Network for mental health. *Lancet Psychiatry* 2015;2:379-80.
18. Reed GM, First MB, Medina-Mora ME et al. Draft diagnostic guidelines for ICD-11 mental and behavioural disorders available for review and comment. *World Psychiatry* 2016;15:112-3.
19. Keeley JW, Reed GM, Roberts MC et al. Developing a science of clinical utility in diagnostic classification systems: field study strategies for ICD-11 Mental and Behavioural Disorders. *Am Psychol* 2016;71:3-16.
20. First MB, Reed GM, Hyman SE et al. The development of the ICD-11 Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines for Mental and Behavioural Disorders. *World Psychiatry* 2015;14:82-90.
21. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
22. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders – Diagnostic Criteria for Research. Geneva: World Health Organization, 1993.
23. World Health Organization. ICD-10 Version: 2016 Chapter V Mental and Behavioural Disorders. <http://apps.who.int/classifications/icd10>
24. World Health Organization. Mental Health Atlas. Geneva: World Health Organization, 2014.
25. Widiger T, Clark LA. Towards DSM-IV and the classification of psychopathology. *Psychol Bull* 2000;126:946-63.
26. Jablensky A. Psychiatric classification: validity and utility. *World Psychiatry* 2016;15:26-31.

DOI:10.1002/wps.20525

Недостаточность доказательств относительно предпочтения специфических профилактических методик при психозах: сетевой метаанализ

Cathy Davies¹, Andrea Cipriani², John P.A. Ioannidis³⁻⁷, Joaquim Radua^{1,8,9}, Daniel Stahl¹⁰, Umberto Provenzani^{1,11}, Philip McGuire^{12,13}, Paolo Fusar-Poli^{1,11,13,14}

¹Early Psychosis: Interventions & Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ²Department of Psychiatry, University of Oxford, and Oxford Health NHS Foundation Trust, Oxford, UK; ³Department of Medicine, Stanford Prevention Research Center, Stanford, CA, USA; ⁴Department of Health Research and Policy, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; ⁵Department of Biomedical Data Science, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; ⁶Meta-Research Innovation Center at Stanford, Stanford University, Stanford, CA, USA; ⁷Department of Statistics, Stanford University School of Humanities and Sciences, Stanford, CA, USA; ⁸FIDMAG Germanes Hospitalaries, CIBERSAM, Sant Boi de Llobregat, Spain; ⁹Department of Clinical Neuroscience, Centre for Psychiatry Research, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ¹⁰Biostatistics Department, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ¹¹Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; ¹²Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ¹³National Institute for Health Research (NIHR) Maudsley Biomedical Research Centre, London, UK; ¹⁴OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK

Перевод: Тверская Е.И. (Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

Предотвращение развития психозов у пациентов с высоким клиническим риском может стать перспективным направлением для превентивного улучшения состояния при наиболее тяжелом психическом расстройстве.

Тем не менее до сих пор остается неизвестным, какие преимущества имеет каждая из профилактических интервенций в соотношении с другими имеющимися в настоящее время вариантами лечения. Целью данного исследования была количественная оценка согласованности и величины эффектов конкретных профилактических интервенций при психозах и сравнение различных методов лечения при помощи метаанализа. Были исследованы базы данных PsycINFO и Web of Science, Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований и неопубликованная/серая литература (до 18 июля 2017 г. включительно) для отбора рандомизированных контролируемых исследований, проведенных у лиц с высоким клиническим риском развития психоза, сравнения различных типов интервенции и отчетности по переходу к психозу. Два рецензента независимо извлекли данные. Данные были синтезированы с использованием сетевого метаанализа. Первичным исходом считался переход к психозу в разные моменты времени, вторичным исходом – приемлемость лечения (учитывалось исключение по какой-либо причине). Размер эффекта представлен показателем отношения шансов и 95% доверительным интервалом. Шестнадцать исследований (2035 пациентов, 57% мужчин, средний возраст 20,1 года) свидетельствовали о риске развития психоза. Сравнивались следующие методы лечения: интервенции, основанные на потребностях (needs-based interventions – NBI); омега-3+NBI; зипразидон+NBI; олазапин+NBI; арипипразол+NBI; интегральные психологические интервенции; семейная терапия+NBI; D-серин+NBI; когнитивная поведенческая терапия, протокол French и Morrison (CBT-F)+NBI; CBT-F+рисперидон+NBI; и протокол van der Gaag для когнитивной поведенческой терапии (CBT-V) + CBT-F+NBI. Сетевой метаанализ не показал подтверждений значимой эффективности какого-либо метода интервенции по сравнению с другими в течение 6 и 12 месяцев (недостающие данные были доступны через 12 месяцев). Также не было доказательств различий в приемлемости лечения в любой момент времени. Тесты на несоответствие были статистически незначимыми, а анализ чувствительности, контролирующей различную кластеризацию мер вмешательства и отклонений, не оказал существенного влияния на интерпретацию результатов. Таким образом, это исследование показывает: до настоящего времени нет никаких доказательств того, что какое-либо конкретное вмешательство особенно эффективно в предотвращении психоза. Необходимы дальнейшие экспериментальные исследования.

Ключевые слова: психоз, риск, профилактика, терапия, основанная на потребностях, когнитивно-поведенческая терапия, антипсихотики, омега-3, комплексные психологические мероприятия, семейная терапия, сетевой метаанализ, рекомендации.

(World Psychiatry 2018;17(2):196-209)

Лица с высоким клиническим риском развития психоза (clinical high risk for psychosis – CHR-P)¹ имеют ослабленные психотические симптомы, нарушения социального, эмоционального и когнитивного функционирования², а также поведение, направленное на поиск помощи³. Они имеют примерно 20% риск развития психоза (но не любого другого психотического расстройства^{4,5}) в течение двух лет⁶.

Первичная показанная профилактика у лиц с CHR-P обладает уникальным потенциалом для изменения течения расстройства⁷ и улучшения клинических исходов⁸. Текущие международные руководства – такие как руководства Национального института здравоохранения и совершенствования лечения (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) и Европейской психиатрической ассоциации (European Psychiatric Association – EPA) – рекомендуют, чтобы людям с CHR-P в первую очередь предлагали

когнитивно-поведенческую терапию (cognitive behavioural therapy – CBT) с привлечением семьи или без него^{9, 10}. Несмотря на то что рекомендациями NICE профилактическое лечение антипсихотиками в целом запрещено⁹, EPA допускает его использование в случае тяжелой и прогрессирующей симптоматики¹⁰.

Аргументы в пользу этих частично противоречивых рекомендаций относительно неясны¹¹, хотя к настоящему моменту опубликовано несколько парных метаанализов^{10,12–18}. Например, авторы предыдущих метаанализов пришли к выводу, что не могут быть даны достоверные рекомендации в отношении конкретных вмешательств, поскольку исследования были слишком гетерогенными¹², с сопоставимой эффективностью при разных методах лечения¹⁶ или вообще без эффектов¹⁷. В последнем метаанализе сделан вывод о том, что и CBT, и назначение антипсихоти-

ческих препаратов являются эффективными методами¹³. В других метаанализах встречаются ошибки¹⁹ или методологические ограничения, такие как использование общих размеров эффекта, рассчитанных на гетерогенные интервенции сомнительной клинической интерпретируемости^{10,12,18}, включение пациентов, не оцениваемых стандартными СВТ-инструментами (например, с шизотипическими расстройствами²⁰)^{12,13,15,18}, включение нерандомизированных и неконтролируемых испытаний¹⁰, объединение разных временных промежутков²¹ в одной группе (например, 6 и 12 месяцев¹⁸), или отсутствие разделения на группы во всех случаях¹³, или слабые метааналитические подходы¹³. Метаанализы приобрели большое влияние на клиническую практику и рекомендации²², поэтому метаанализы ненадлежащего качества следует признать особенно вредными.

Другая проблема заключается в том, что задействованные исследования включали в себя целый ряд специфичных мероприятий¹², которые были непоследовательно сгруппированы в рамках попарных сопоставлений. Например, СВТ является обобщающим термином для множества гетерогенных стратегий²³, но различные протоколы СВТ были объединены вместе, и конкретная эффективность каждого определяющего элемента или конкретного протокола остается неясной²⁴.

Цель этого сетевого метаанализа (network meta-analysis – NMA) состояла в обобщении имеющихся данных о специфической эффективности различных профилактических методик у пациентов с CHR-P. NMA предлагает дополнительные преимущества по сравнению со стандартным попарным анализом, заключающимся в том, что сравнительная эффективность специфичных методик может быть оценена и ранжирована, даже если два метода лечения никогда не сравнивались непосредственно друг с другом²⁵. Кроме того, поскольку NMA может улучшить точность оценок за счет интеграции как прямых, так и косвенных оценок лечебного эффекта²⁶, Всемирной организацией здравоохранения рекомендуется применять его вместо попарного метаанализа в качестве основы для клинических рекомендаций²⁷. Поэтому NMA следует рассматривать как наилучший доказательный способ в рекомендациях по лечению CHR-P²⁸.

МЕТОДЫ

Протокол для этого исследования был зарегистрирован на PROSPERO (CRD42017069550). Исследование проводилось в соответствии с заявлением PRISMA²⁹.

Методики

Все рандомизированные контролируемые исследования фармакологических и/или нефармакологических интервенций для пациентов с CHR-P были включены в метаанализ. В первую очередь интерес представляли следующие немедикаментозные вмешательства: СВТ (различные протоколы), психообразование, семейная терапия, вспомогательное консультирование, интервенции на основе потребностей (needs-based interventions – NBI) и интегральная психологическая терапия. Нас также интересовали следующие фармакологические вмешательства: антипсихотические препараты (оланзапин, рисперидон, ципразидон, арипипразол) и новые/экспериментальные фармакотерапии (омега-3 жирные кислоты и D-серин). Как указано в протоколе, были также рассмотрены дополнительные мероприятия, выявленные в ходе литературного поиска (например, глицин и когнитивная реабилитация).

Определение точных типов интервенций имеет важное значение для снижения гетерогенности и получения достоверных информативных результатов прямого клинического значения. Таким образом, сначала мы рассматривали каждое испытание отдельно и тщательно определяли ком-

поненты лечения, которые характеризовали каждое конкретное вмешательство, как описано ниже.

Интервенции, основанные на потребностях (needs-based interventions – NBI)

Поскольку пациенты с CHR-P, набранные в клинических испытаниях, – это подростки и молодые люди, обратившиеся за помощью в клинические службы, рандомизация их без лечения не считается разумным или этическим вариантом³⁰. Определение «лечения в обычном режиме» в этих случаях является сложной задачей, поскольку лечение не стандартизировано и в значительной степени зависит от возможностей местных служб и наличия специфических ресурсов или компетенций.

Поэтому мы использовали наиболее устоявшееся и оригинальное определение NBI, используемое основателями парадигмы CHR-P, которая фокусируется на уже проявившихся симптомах и проблемах³¹. В соответствии с этим определением³², NBI может включать в себя любой из следующих компонентов: а) поддерживающая психотерапия, фокусирующаяся в основном на таких проблемах, как социальные взаимоотношения, профессиональные или семейные трудности; б) кейс-менеджмент, оказание психосоциальной помощи с проживанием, образованием или трудовой занятостью; в) краткосрочное семейное психообразование и поддержка; г) медикаменты, за исключением антипсихотиков; и е) клинический мониторинг и управление кризисом^{31,33}.

Когнитивная поведенческая терапия, протокол French и Morrison (cognitive behavioural therapy, French & Morrison protocol – CBT-F)

Протокол СВТ-F³⁴ основан на принципах, разработанных Векс³⁵. Это проблемно-ориентированная, краткосрочная терапия с возможностью выбора стратегии, основанная на приоритетной задаче пациента. Ключевыми компонентами являются привлечение к работе, совместная постановка целей, нормализация опыта, пересмотр оценок и базовых убеждений, поведенческие эксперименты^{34,36}.

Когнитивная поведенческая терапия, протокол van der Gaag (cognitive behavioural therapy, van der Gaag protocol – CBT-V)

Протокол, разработанный van der Gaag и соавт.³⁷, включает в себя протокол French и Morrison³⁴ и два дополнительных компонента. Они содержат необходимые знания о сверхчувствительности системы дофамина и тренировочные/поведенческие эксперименты по когнитивным отклонениям, которые могут способствовать паранойе³⁸. Дальнейшие поведенческие цели включают поддержку школьной и рабочей посещаемости, укрепление социальных отношений и сокращение использования каннабиса³⁷.

Интегральная психологическая терапия, протокол Bechdolf (integrated psychological interventions – IPI)

В протоколе, разработанном Bechdolf и соавт.³⁹, содержится ряд компонентов, в том числе индивидуальные СВТ-F³⁴, обучение в группах социальным навыкам, компьютеризированная когнитивная реабилитация для устранения проблем мышления и восприятия, а также многопрофильные психообразовательные групповые сеансы для нескольких семей^{39,40}.

Семейная терапия, протокол Miklowitz (family-focused therapy – FFT)

Протокол, ориентированный на семейную терапию (family-focused therapy – FFT), первоначально был разработан для пациентов с биполярным расстройством или риском его развития и был адаптирован Miklowitz и соавт. для людей с

CHR-P. Ключевыми компонентами являются психообразование и разработка плана профилактики пациентом и его семьей, а также сессии, на которых пациент и его семья практикуют навыки коммуникации и решения проблем⁴¹.

Фармакологическая терапия

Фармакологическая терапия включала лицензированные лекарства, новые или экспериментальные препараты и пищевые добавки.

Плацебо

Плацебо-таблетки назначались в качестве фармакологических контрольных условий. Плацебо-таблетки были спроектированы так, чтобы соответствовать активной интервенции лекарственными средствами, но без фармакологического эффекта, представляющего интерес.

Точки пересечения сетевого метаанализа

Перечисленные выше специфические методы интервенций были объединены в «узлы» для сетевого метаанализа. Узлы определялись линейной комбинацией любых из вышеперечисленных конкретных вмешательств. Каждому отдельному фармакологическому лечению был назначен свой узел. Как указано в протоколе, различные дозировки одного и того же препарата / действующего вещества классифицировались под одним и тем же узлом. Плацебо первоначально считался отдельным узлом из NBI. Однако в соответствии с протоколом был проведен анализ чувствительности, исследовавший влияние альтернативной кластеризации узлов (см. *Статистический анализ*).

Стратегия поиска и критерии выбора

Мы провели многоэтапный литературный поиск, используя следующие ключевые слова: (риск ИЛИ продромальный ИЛИ продром* ИЛИ сверхвысокий риск ИЛИ клинически высокий риск ИЛИ высокий риск ИЛИ генетический высокий риск ИЛИ рискованное психическое состояние ИЛИ риск прогрессирования ИЛИ прогрессирования к первому эпизоду ИЛИ продромальная симптоматика ИЛИ основные симптомы) И (психозы) И (рандомизированное контролируемое исследование ИЛИ плацебо-контролируемое исследование ИЛИ исследование).

Во-первых, систематические поиски проводились в базе данных Web of Science (в которую входят коллекция Web of Science Core, индекс цитирования BIOSIS, KCI – база данных корейских журналов, MEDLINE, Российский индекс научного цитирования и индекс цитирования SciELO), Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований и базы данных Ovid / PsychINFO, до 18 июля 2017 г., без ограничений по языку или дате публикации.

Во-вторых, мы использовали базы данных Scopus / Web of Science для поиска списков литературы по найденным статьям и ранее проведенных систематизированных обзоров и метаанализов. Вручную был проведен поиск опубликованных и неопубликованных данных соответствующих конференций, судебных реестров и агентств по утверждению лекарств. Кроме того, авторов исследований просили прислать дополнительные данные, а в базе данных Open Grey был проведен поиск так называемой серой (некоммерческой научной. – Прим. ред.) литературы.

Аннотации, выявленные в результате этого процесса, затем были отобраны, и полнотекстовые статьи были извлечены для дальнейшей проверки на соответствие критериям включения и исключения (как подробно описано априори в протоколе). Поиск литературы, выбор исследований и извлечение данных проводились двумя авторами (С.Д., У.Р.) независимо. На всех этапах, в случае несогласия, консенсус достигался с помощью обсуждения с третьим автором (Р.Ф.Р.).



Рис. 1. Схема процесса отбора статей. КРП – клинический риск психоза

Исследования включались в метаанализ, если были выполнены следующие критерии: а) оригинальные статьи, тезисы или пилотные исследования; б) рандомизированное контролируемое исследование (включая кластерные рандомизированные исследования, но исключая перекрестные исследования); в) спроектированы как слепые (одинарные или двойные слепые); г) проводились у лиц с CHR-P, основным на проверенных оценках, а именно – в соответствии с Комплексной оценкой риска психических состояний (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States – CAARMS)⁴², Структурированным интервью для синдромов риска психоза (Structured Interview for Psychosis-risk Syndromes – SIPS)^{43,44}, Шкалой позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS)⁴⁵, Краткой шкалой психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS)⁴⁶, или раннем распознавании (Early Recognition Inventory – ERInraos)⁴⁷; е) сравнение специфических профилактических вмешательств, из указанных выше; и ф) объем выборки >10⁴⁸.

Критерии исключения: а) обзоры / неоригинальные данные; б) исследования, в которых отсутствуют по меньшей мере две сравниваемые группы; в) исследования психоза первого эпизода или других групп, не относящихся к группе CHR-P; г) нехватка данных, необходимых для метааналитического расчета первичного (переходного) результата (авторам поступала просьба предоставить свои данные); е) отсутствие надлежащей рандомизации (квази-рандомизация, наблюдения и натуралистические исследования); ф) размер выборки <10; г) статьи, представляющие перекрывающиеся, избыточные данные (для конкретного результата в одно и то же время). В частности, в случае перекрывающихся выборок использовалась наибольшая. Не исключались исследования, которые были разработаны как слепые, но не могли оставаться таковыми во время наблюдения (например, для психологических вмешательств).

Исходные показатели и извлечение данных

Первичным результатом считался переход к психозу. Из-за влияния времени на переходный риск^{6,21} результаты в 6- и 12-месячный срок были разделены. Размеры выборки были основаны на числах, полученных путем рандомизации для каждой группы, чтобы предотвратить искусственный рост значения риска перехода к психозу^{6,49}. Участники, выпавшие из отдельных исследований после рандомизации, были определены как не перешедшие к психозу^{6,10,14,50}.

В тех случаях, когда в исследованиях не были представлены данные для извлечения первичного результата, исследовательская группа связывалась с авторами. В случае отсутствия ответа или графического представления результатов цифровые данные извлекались из графиков Каплана–Мейера с использованием ранее установленной процедуры^{51,52}, как это определено в протоколе. Вторичным результатом была назначена приемлемость промежуточных результатов (прекращение терапии по какой-либо причине), вычисляемая как количество участников, которые выбыли из каждой группы по какой-либо причине, сверх числа рандомизированных⁵³⁻⁵⁵. Кроме того, мы получили следующие данные для каждого исследования: первый автор и год публикации, страна, вид исхода, описание интервенций и контрольных мероприятий, дизайн исследования (см. ниже), период вмешательства и продолжительность наблюдения, данные об исследовании (объем выборки, средний возраст, процент мужчин) и диагностические инструменты, используемые для диагностики CHR-P и определения перехода к психозу.

Качество доказательств

Риск систематической ошибки

Кокрановский риск систематической ошибки⁵⁶ использовался для оценки и классификации риска систематической ошибки в каждом из включенных исследований в соответствии с критериями, определенными априори. Каждое исследование было оценено относительно высокого, низкого или неясного риска систематической ошибки по каждому из шести пунктов: генерация случайной последовательности, сокрытие порядка отнесения участников к определенной группе, сокрытие данных участников и персонала исследования, сокрытие оценок результатов, неполные исходные данные и отчетность по выборочным результатам.

Общий риск систематической ошибки классифицировался как низкий, если ни один из вышеуказанных пунктов не был оценен как имеющий высокий риск, а три или менее были оценены как имеющие нечеткий риск. Риск систематической ошибки был классифицирован как умеренный, если один пункт (или менее) был оценен как имеющий высокий риск, а четыре или более оценивались как имеющие нечеткий риск. Все остальные исследования классифицировались как имеющие высокий риск систематической ошибки⁵⁷.

Для представления качества фактических данных, связанных со сравнениями в сетевом метаанализе, мы использовали цветные края на сетевых графиках, как рекомендовано⁵⁸.

GRADE

Мы оценили достоверность фактических данных, способствующих сетевым оценкам первичного результата, используя систему градации, разработки и оценки качества рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE)⁵⁹. Метод GRADE характеризует качество доказательств на основе шести факторов: ограничений исследования, погрешности, неоднородности, несогласованности, косвенности и смещения публикаций⁵⁹.

Выводы по вышеупомянутым шести факторам были обобщены для принятия решений о снижении уровня дока-

зательности. Если присутствовал один из факторов, то общий рейтинг доверия понижался на один или два уровня (по мере необходимости). Каждое сравнение начиналось с высокого уровня качества/достоверности (на основе рандомизированного контролируемого исследования), и оно понижалось до умеренного, низкого или очень низкого, в зависимости от наличия, серьезности и потенциального воздействия вышеупомянутых факторов. Они представляли окончательные суждения о достоверности доказательств^{5,9,60}.

Статистический анализ

Частотный NMA проводился для двух результатов – перехода к психозу и приемлемости лечения – с использованием сетевого пакета в STATA (версия SE 14,2; Stata-Corr). Сначала был построен сетевой график для каждого результата⁶¹, чтобы убедиться, что узлы сети достаточно связаны⁵⁸. Затем был выполнен сетевой метаанализ, предполагавший согласованность и общую гетерогенность всех сравнений в сети. Это позволило получить нам единый суммарный эффект лечения (отношение шансов – ОШ) для всех возможных парных сравнений лечения, в котором учитываются все данные из сети испытаний, включая прямые и косвенные сравнения. Учитывалась корреляция размеров эффекта, полученных в многогрупповых исследованиях^{62,58,63}. Полученные относительные ОШ с 95% доверительными интервалами (ДИ) для каждой пары лечения были представлены в порядковых таблицах⁶⁴.

Затем интервенции оценивались по поверхности под кривой совокупного ранжирования (surface under the cumulative ranking – SUCRA), которая учитывает местоположение, а также дисперсию всех относительных эффектов лечения⁶⁵. SUCRA является числовым представлением общего рейтинга и определяет одно число (от 0 до 100%), связанное с каждым вмешательством⁶⁶. Чем выше и ближе к 100% значение SUCRA, тем выше вероятность того, что вмешательство находится в верхнем ранге, и наоборот⁶⁶. Методы ранжирования кластеров^{58,65} – с использованием как значений перехода к психозу, так и приемлемости лечения SUCRA – использовались для упорядочения обработки в соответствующих таблицах в согласии с последними рекомендациями, которые требуют интерпретации SUCRA только в контексте неопределенности сетевого анализа, а не по номиналу⁶⁶. Уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Мы оценили предположение о согласованности, вычислив для каждого замкнутого цикла коэффициент несогласованности (различия между прямыми и косвенными доказательствами), а также 95% ДИ и связанные с ними значения p . Графически мы построили результаты как соотношение ОШ и 95% ДИ для каждого цикла⁶⁴. Несогласованность было определено как расхождение прямых и косвенных доказательств, с 95% ДИ для ОШ, исключая 1.

Учитывая низкую мощность метода, специфичного для петли, и его ориентацию на локальную несогласованность (между прямыми и косвенными доказательствами), была проверена полная модель проектирования по методу⁶² для первичного результата, чтобы более глобально оценить несогласованность, в том числе между испытаниями с разными дизайнами (например, с двумя группами или многогрупповые). Был проведен сетевой метаанализ в рамках модели несогласованности, и для определения статистической значимости использовался тест χ^2 .

Предположение о транзитивности изучалось путем оценки распределений модификаторов потенциального эффекта для каждого сравнения в сети, включая процент мужчин⁶⁸, возраст⁶⁹, процентное содержание антипсихотических препаратов на момент начала исследования⁷⁰, тип ослепления и год публикации⁶. Присутствие эффектов

Детали включенных исследований										
Исследование	Инструмент (n)	Сетевое включение	Длительность терапии (месяцы)	Катамнез (месяцы)	% мужчин	Средний возраст (годы)	СНР-Р критерии	Дизайн	Страна	% получавших терапию антипсихотиками
Addington et al. ³⁰	CBT-F+NBI (27) NBI (24)	6, 12	6	6, 12, 18	71	20,9	SIPS	SB-RCT	Канада	0
Amminger et al. ³³	Omega-3+NBI (41) NBI (40)	6, 12	3	6, 12, 84	33	16,4	PANSS	DB-RCT	Австрия	0
Bechdolf et al. ³⁹	IPJ (63) NBI (65)	6, 12	12	6, 12, 18, 24	63	26,0	ERIGaos	SB-RCT	Германия	0
Bechdolf et al. ⁷²	NBI+ARI (96) NBI (55) CBT-F+NBI (129)	6, 12	12	6, 12	66	24,4	SIPS+BS	SB-RCT	Германия	3,4
Cadenhead et al. ⁷³	Omega-3+NBI (65) NBI (62)	6, 12	6	6, 12, 18, 24	56	18,8	SIPS	DB-RCT	США, Канада	0
Kantrowitz et al. ⁷⁴	D-serine+NBI (20) NBI (24)	6	4	4	66	19,4	SIPS	DB-RCT	США	11,4
McGlashan et al. ⁷⁵	NBI+OLA (31) NBI (29)	6, 12	12	12, 24	65	17,7	SIPS	DB-RCT	США, Канада	10
McGorry et al. ³¹	CBT-F+RIS+NBI (31) NBI (28)	6, 12	6	6, 12, 36-48	58	20,0	BPRS	SB-RCT	Австралия	0
McGorry et al. ⁷⁶	Omega-3+NBI (153) NBI (151)	6, 12	6	6, 12	46	19,2	CAARMS	DB-RCT	Мульти-национальное	0
Miklowitz et al. ⁴¹	FFT+NBI (66) NBI (63)	6	6	6	57	17,4	SIPS	SB-RCT	США, Канада	20,9
Morrison et al. ³⁶	CBT-F+NBI (37) NBI (23)	6, 12	6	6, 12, 36	69	22,0	CAARMS	SB-RCT	Великобритания	0
Morrison et al. ⁷⁷	CBT-F+NBI (144) NBI (144)	6, 12	6	6, 12, 18, 24	63	20,7	CAARMS	SB-RCT	Великобритания	0
Stain et al. ⁷⁸	CBT-F+NBI (30) NBI (27)	6, 12	6	6, 12	40	16,3	CAARMS	SB-RCT	Австралия	0
van der Gaag et al. ³⁷	CBT-F+CBT-V+NBI (98) CBT-F+NBI (103)	6, 12	6	6, 12, 18, 48	49	22,7	CAARMS	SB-RCT	Нидерланды	1,5
Woods et al. ⁷⁹	NBI+ZIP (24)	6	6	6	64	22,3	SIPS	DB-RCT	США	0
Woods ⁸⁰	NBI (27)									
Yung et al. ⁸¹	CBT-F+NBI (44)	6, 12	12	6, 12	39	18,1	CAARMS	SB-RCT	Австралия	0
McGorry et al. ⁸²	CBT-F+RIS+NBI (43) NBI (28)									

Примечание. CBT (cognitive behavioural therapy) – когнитивная поведенческая терапия; CBT-F (French & Morrison CBT protocol) – когнитивная поведенческая терапия, протокол French & Morrison; NBI (needs-based interventions, including placebo) – терапия, основанная на потребностях, включая плацебо; IPT (integrated psychological interventions) – интегрированные психологические интервенции; ARI – арипипразол; OLA – оланзапин; RIS – ризперидон; FFT (family-focused therapy) – семейная терапия; CBT-V (van der Gaag CBT protocol) – когнитивная поведенческая терапия, протокол van der Gaag; ZIP – zipрасидон; SIPS (Structured Interview for Psychosis-risk Syndromes) – Структурированное интервью для синдромов риска психоза; PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) – Шкала позитивных и негативных синдромов; ERIGaos (Early Recognition Inventory) – Шкала раннего распознавания; BS (basic symptoms) – базовые симптомы; BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) – Краткая шкала психиатрической оценки; CAARMS (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States) – Шкала комплексной оценки риска психических состояний; SB-RCT (single-blind randomized controlled trial) – однократное рандомизированное контролируемое исследование, проведенное вслепую; DB-RCT (double-blind randomized controlled trial) – двукратное рандомизированное контролируемое исследование, проведенное вслепую.

небольшого исследования было оценено визуальным контролем скорректированных по размерам воронкообразных участков⁵⁹. Чтобы оценить влияние качества исследования и наших процедур анализа данных, был проведен анализ чувствительности для первичного результата, ограниченного: а) исследованиями с низким риском случайной ошибки для ослепления оценок результатов; б) исследованиями, данные которых не были извлечены в цифровой форме (например, из графиков Каплана–Мейера), и с) только опубликованными данными. Также анализ был использован повторно после применения альтернативной кластеризации следующих узлов: а) объединение NBI и плацебо; б) объединение различных протоколов СВТ; с) объединение различных типов антипсихотических молекул и d) разделение различных компонентов NBI (т. е. поддерживающая терапия против клинического мониторинга по сравнению с другими). Наконец, сетевые метарегрессии были запланированы в случае существенной гетерогенности и для проверки влияния различных диагностических инструментов / критериев CHR-P не менее чем в десяти исследованиях⁷¹.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики включенных исследований

В литературном поиске было найдено 1556 ссылок, большинство из которых не содержали рандомизированные контролируемые исследования у людей с CHR-P; 49 были отобраны для проверки по критериям включения и исключения, в результате чего была сформирована окончательная выборка из 16 исследований (рис. 1). Было всего пять исследований, представляющих данные за 18 месяцев, четыре – за 24 месяца, два – за 36 и три исследования, предоставляющих данные более чем за 36 месяцев, поэтому все результаты, представленные ниже, относятся только к 6 и 12 месяцам.

В 16 исследованиях, использованных при анализе первичного исхода, были представлены данные о 2035 пациентах, средний возраст которых составлял $20,1 \pm 2,8$ года, а 57% были мужчины (см. таблицу). Средний размер выборки составил 127 человек (диапазон 44–304). Шесть исследований были проведены в Северной Америке, шесть – в Европе, три – в Австралии и одно исследование было многонациональным. Два исследования были с тремя группами, а

остальные – с двумя. Два исследования имели продолжительность лечения <6 месяцев, десять – 6 месяцев и четыре – 12 месяцев. Из 14 исследований с имеющейся информацией о спонсорстве/финансировании три^{31,75,81,82} признали гранты фармацевтической компании. CAARMS и SIPS были наиболее распространенными диагностическими инструментами CHR-P⁴⁴ (шесть и семь исследований соответственно).

Для 6-месячного анализа первичного результата эти 16 исследований предоставили данные о 20 прямых сравнениях между 11 различными узлами лечения (рис. 2). В трех исследованиях были представлены данные только для 6-месячного анализа, и поэтому 12-месячный анализ состоял из 13 исследований ($n=1811$), содержащих данные о 17 прямых сравнениях между 8 различными точками лечения (см. рис. 2). Сетевые графики для результата приемлемости лечения были одинаковыми в течение 12 месяцев и аналогичны через 6 месяцев (интегральные психологические вмешательства отсутствовали).

Первичный результат: переход к психозу

Результаты сетевого метаанализа показали отсутствие доказательств для выявления наиболее эффективного из специфичных методов лечения, без каких-либо значительных превосходства какой-либо интервенции над любыми другими за 6 или 12 месяцев (рис. 3 и 4).

При использовании NBI для сравнения ОШ и 95% ДИ для каждого типа лечения (все ОШ <1 в пользу получаемого лечения) через 6 месяцев были: 0,06 (0,00–1,90) для интегральных психологических интервенций; 0,17 (0,01–2,69) для терапии, ориентированной на семью, + NBI; 0,22 (0,02–2,17) для СВТ-F + СВТ-V + NBI; 0,29 (0,03–2,57) для оланзапина + NBI; 0,21 (0,04–1,08) для СВТ-F + рисперидона + NBI; 0,52 (0,03–10,72) для zipразидона + NBI; 0,56 (0,03–11,51) для D-серина + NBI; 0,64 (0,15–2,68) для омега-3 + NBI; 0,73 (0,27–2,01) для СВТ-F + NBI; и 0,94 (0,15–5,73) для арипипразола + NBI.

За 12 месяцев ОШ в сравнении с NBI составляли: 0,04 (0,00–1,06) для интегральных психологических интервенций; 0,15 (0,02–1,25) для оланзапина + NBI; 0,21 (0,03–1,60) для СВТ-F + СВТ-V + NBI; 0,43 (0,11–1,68) для СВТ-F + рисперидона + NBI; 0,58 (0,23–1,47) для СВТ-F + NBI; 0,64 (0,18–2,26) для омега-3 + NBI; и 1,39 (0,26–7,28) для арипипразола + NBI.

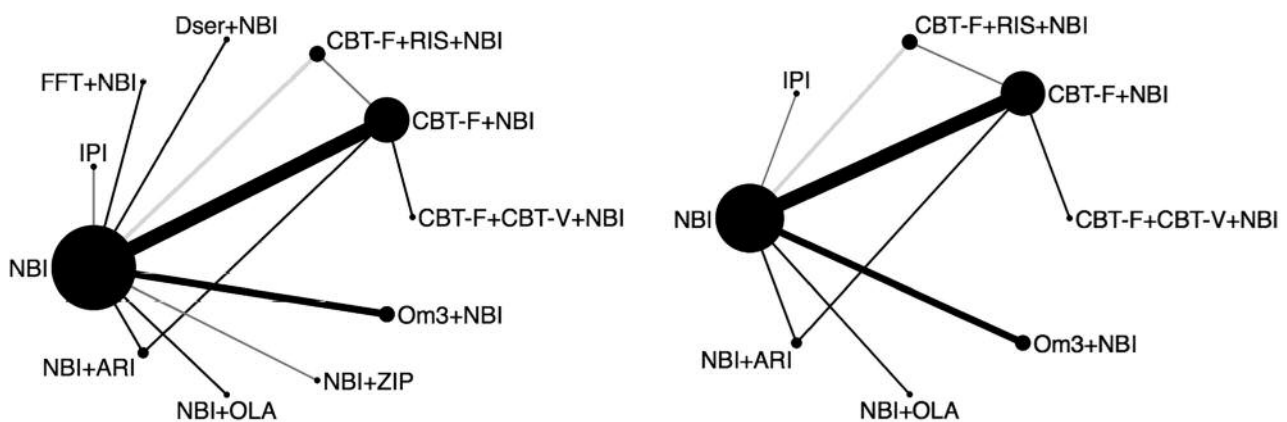


Рис. 2. Графики сети прямых сравнений в сетевом метаанализе для перехода к психозу в течение 6 (слева) и 12 (справа) месяцев. Ширина линий пропорциональна количеству исследований, сравнивающих каждую пару способов лечения, и размер каждого узла пропорционален количеству исследований, проверяющих специфическое лечение. Цвет линий представляет собой сравнительный уровень смещения для ослепления оценок результата в большинстве испытаний (черный – низкий риск, темно-серый – неясный риск, светло-серый – низкий риск). NBI – интервенция, основанная на потребностях (включая плацебо), IPI – комплексные психологические исследования, FFT – семейная терапия, Dser – D-серин, СВТ – когнитивно-поведенческая терапия, СВТ-F – протокол French & Morrison, СВТ-V – протокол van der Gaag, RIS – рисперидон, Om3 – омега-3 жирные кислоты, ZIP – zipразидон, OLA – оланзапин, ARI – арипипразол

ИПИ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.39 (0.00 to 31.26)	FFT + NBI	0.58 (0.12 to 2.73)	0.20 (0.03 to 1.18)	0.86 (0.18 to 4.15)	0.38 (0.07 to 2.01)	0.69 (0.13 to 3.85)	0.59 (0.17 to 2.03)	0.67 (0.21 to 2.14)	0.84 (0.21 to 3.38)	0.59 (0.20 to 1.70)			
0.29 (0.00 to 17.13)	0.74 (0.02 to 27.15)	CBT-F + CBT-V +NBI	0.34 (0.05 to 2.09)	1.48 (0.32 to 6.85)	0.65 (0.12 to 3.56)	1.19 (0.21 to 6.82)	1.01 (0.28 to 3.65)	1.15 (0.41 to 3.21)	1.43 (0.37 to 5.60)	1.01 (0.33 to 3.08)			
0.22 (0.00 to 12.43)	0.57 (0.02 to 19.56)	0.77 (0.03 to 17.86)	OLA + NBI	4.37 (0.69 to 27.70)	1.92 (0.28 to 13.20)	3.52 (0.49 to 25.15)	2.97 (0.62 to 14.36)	3.41 (0.76 to 15.42)	4.23 (0.77 to 23.21)	2.98 (0.71 to 12.54)			
0.31 (0.01 to 13.33)	0.79 (0.03 to 20.17)	1.07 (0.07 to 15.83)	1.40 (0.09 to 21.37)	CBT-F + RIS + NBI	0.44 (0.08 to 2.48)	0.81 (0.14 to 4.74)	0.68 (0.18 to 2.56)	0.78 (0.25 to 2.45)	0.97 (0.23 to 4.05)	0.68 (0.21 to 2.17)			
0.12 (0.00 to 11.54)	0.32 (0.01 to 19.30)	0.43 (0.01 to 18.69)	0.56 (0.01 to 23.08)	0.40 (0.01 to 12.41)	ZIP + NBI	1.83 (0.29 to 11.69)	1.55 (0.37 to 6.48)	1.77 (0.46 to 6.91)	2.20 (0.46 to 10.59)	1.55 (0.43 to 5.57)			
0.12 (0.00 to 10.94)	0.30 (0.00 to 18.30)	0.40 (0.01 to 17.74)	0.52 (0.01 to 21.90)	0.38 (0.01 to 11.79)	0.94 (0.01 to 67.94)	D-serine + NBI	0.85 (0.19 to 3.74)	0.97 (0.24 to 4.00)	1.20 (0.24 to 6.09)	0.85 (0.22 to 3.24)			
0.10 (0.00 to 3.98)	0.26 (0.01 to 5.94)	0.35 (0.02 to 5.11)	0.45 (0.03 to 6.17)	0.33 (0.04 to 2.93)	0.82 (0.03 to 23.12)	0.87 (0.03 to 24.80)	Oms3 + NBI	1.15 (0.52 to 2.51)	1.42 (0.47 to 4.33)	1.00 (0.53 to 1.90)			
0.09 (0.00 to 3.02)	0.23 (0.01 to 4.38)	0.30 (0.04 to 2.34)	0.40 (0.04 to 4.39)	0.28 (0.05 to 1.66)	0.71 (0.03 to 17.27)	0.76 (0.03 to 18.53)	0.88 (0.15 to 5.04)	CBT-F + NBI	1.24 (0.50 to 3.06)	0.87 (0.55 to 1.37)			
0.07 (0.00 to 3.19)	0.18 (0.01 to 4.89)	0.24 (0.02 to 3.56)	0.31 (0.02 to 5.26)	0.22 (0.02 to 2.38)	0.56 (0.02 to 18.82)	0.59 (0.02 to 20.18)	0.68 (0.07 to 6.84)	0.78 (0.13 to 4.64)	ARI + NBI	0.70 (0.28 to 1.74)			
0.06 (0.00 to 1.90)	0.17 (0.01 to 2.69)	0.22 (0.02 to 2.17)	0.29 (0.03 to 2.57)	0.21 (0.04 to 1.08)	0.52 (0.03 to 10.72)	0.56 (0.03 to 11.51)	0.64 (0.15 to 2.68)	0.73 (0.27 to 2.01)	0.94 (0.15 to 5.73)	NBI			

Сравнение

Переход к психозу

Приемлемость лечения

Рис. 3. Относительные размеры эффекта для перехода к психозу и приемлемости лечения (выход из исследования по какой-либо причине) через 6 месяцев, ОШ (95% ДИ). Сравнение между способами лечения следует читать слева направо. Значение находится в ячейке на пересечении столбца и строки, соответствующих способу лечения. Способы лечения располагаются в порядке убывания (от левого верхнего угла к нижнему правому) в соответствии с ранжированием для перехода к психозу и приемлемости лечения. Для перехода к психозу ОШ <1 соответствует лечению, определяемому по столбцу. Для приемлемости лечения ОШ <1 соответствует лечению, определяемому по строкам. Все 95% ДИ включают нулевую гипотезу ОШ = 1. Минусы (-) указывают на отсутствие оценки в сетевом анализе. CBT – когнитивно-поведенческая терапия, CBT-F – French & Moggison протокол, CBT-V – протокол van der Gaag, NBI – интервенция, основанная на потребностях (включая плацебо), RIS – рилспридон, FFT – семейная терапия, ИП – интегральные психологические вмешательства, ARI – арипипразол, ZIP – zipразидол, OLA – оланзапин, Ом3 – омега-3 жирные кислоты.

IPI	0.73 (0.15 to 3.48)	1.49 (0.34 to 6.54)	1.43 (0.35 to 5.89)	1.72 (0.55 to 5.43)	1.37 (0.41 to 4.54)	1.68 (0.57 to 4.91)	2.72 (0.75 to 9.83)
0.26 (0.01 to 12.94)	OLA + NBI	2.05 (0.45 to 9.45)	1.97 (0.46 to 8.52)	2.37 (0.71 to 7.94)	1.89 (0.54 to 6.63)	2.31 (0.74 to 7.20)	3.74 (0.98 to 14.29)
0.19 (0.00 to 9.17)	0.73 (0.04 to 13.83)	CBT-F + CBT-V +NBI	0.96 (0.26 to 3.51)	1.15 (0.45 to 2.93)	0.92 (0.30 to 2.86)	1.12 (0.41 to 3.11)	1.82 (0.57 to 5.84)
0.09 (0.00 to 3.23)	0.35 (0.03 to 4.35)	0.48 (0.05 to 5.03)	CBT-F + RIS + NBI	1.20 (0.49 to 2.95)	0.96 (0.33 to 2.74)	1.17 (0.47 to 2.93)	1.89 (0.62 to 5.76)
0.07 (0.00 to 2.06)	0.26 (0.03 to 2.60)	0.35 (0.06 to 2.20)	0.74 (0.17 to 3.22)	CBT-F + NBI	0.80 (0.42 to 1.52)	0.97 (0.65 to 1.47)	1.58 (0.78 to 3.18)
0.06 (0.00 to 2.07)	0.24 (0.02 to 2.74)	0.32 (0.03 to 3.52)	0.67 (0.10 to 4.24)	0.90 (0.19 to 4.28)	Om3 + NBI	1.22 (0.72 to 2.07)	1.98 (0.82 to 4.80)
0.04 (0.00 to 1.06)	0.15 (0.02 to 1.25)	0.21 (0.03 to 1.60)	0.43 (0.11 to 1.68)	0.58 (0.23 to 1.47)	0.64 (0.18 to 2.26)	NBI	1.62 (0.80 to 3.29)
0.03 (0.00 to 1.13)	0.11 (0.01 to 1.60)	0.15 (0.01 to 1.72)	0.31 (0.04 to 2.47)	0.42 (0.08 to 2.14)	0.46 (0.06 to 3.72)	0.72 (0.14 to 3.78)	ARI + NBI

■ Сравнение ■ Переход к психозу □ Приемлемость лечения

Рис. 4. Относительные размеры эффекта для перехода к психозу и приемлемости лечения (выход из исследования по какой-либо причине) через 12 месяцев, ОШ (95% ДИ). Сравнение между способами лечения следует читать слева направо. Значение находится в ячейке на пересечении столбца и строки, соответствующих способу лечения. Способы лечения располагаются в порядке убывания (от левого верхнего угла к нижнему правому) в соответствии с ранжированием для перехода к психозу и приемлемости лечения. Для перехода к психозу ОШ <1 соответствует лечению, определяемому по столбцу. Для приемлемости лечения ОШ <1 соответствует лечению, определяемому по строкам. Все 95% ДИ включают нулевую гипотезу ОШ = 1. Минусы (-) указывают на отсутствие оценки в сетевом анализе. СВТ – когнитивно-поведенческая терапия, СВТ-F – French & Morrison протокол, СВТ-V – протокол van der Gaag, NBI – интервенции, основанные на потребностях (включая плацебо), RIS – рисперидон, FFT – семейная терапия, IPI – интегральные психологические вмешательства, ARI – арипипразол, ZIP – zipразидон, OLA – оланзапин, Om3 – омега-3 жирные кислоты

Хотя почти все интервенции в обе временные точки показали свое превосходство над NBI, различия не были случайными, и значения 95% ДИ в метаанализе часто были очень большими, что указывает на существенную погрешность. Оценка кластеров (на основе значений SUCRA для перехода к психозу и приемлемости лечения) в 6 и 12 месяцев иллюстрируется рис. 2 и 3.

Статистически значимая несогласованность не была очевидна в любой момент времени, при этом 95% ДИ для всех значений ОШ, совместимых с нулевой нестабильностью (ОШ=1). Однако были доступны только две петли. При использовании разработанного для оценки взаимодействия лечения теста⁶² не было обнаружено признаков статистической значимости несогласованности в течение 6 месяцев ($p=0.90$) и 12 месяцев ($p=0.93$).

Только два исследования показали общий низкий риск систематической ошибки^{33,79}; пять имели непонятный риск⁷²⁻⁷⁶, а девять – высокий риск^{30,31,36,37,39,41,77,78,81}. Линии на рис. 2 отражают Кокрановский риск систематической ошибки для ослепления оценок результатов, оцениваемых как уровень смещения в большинстве испытаний и взвешенных в соответствии с числом исследований в каждом сравнении⁵⁸. Оценка GRADE подчеркивала низкую или очень низкую уверенность почти во всех оценках, в основном из-за ограничений исследования (высокие риски систематической ошибки) и неточности.

Количество оставшихся исследований (в течение 6 и 12 месяцев) после исключения с высоким или нечетким риском предвзятости для ослепления оценок результатов составило 10 и 8 соответственно; после исключения исследований, данные которых были извлечены путем оцифровки графиков Каплана–Мейера, осталось 13 и 12; после исключения неопубликованных исследований осталось

13 и 11. Модель сетевого метаанализа была соответствующим образом пересмотрена, и никаких различий в выводах не наблюдалось ни для какого ОШ в любой момент времени.

Повторение процедуры с учетом NBI + плацебо как отдельного от NBI узла или выделение различных компонентов NBI не повлияло на оценки сетевого метаанализа, и поэтому в основном анализе NBI и плацебо были объединены (см. таблицу, рис. 2–4). Аналогично объединение разных протоколов СВТ или разных антипсихотических препаратов в одном и том же узле не дало значимых результатов. К сожалению, на данный момент существует недостаточно исследований для надежного метарегрессионного анализа инструментов диагностики CHR-P. Визуальный осмотр участков воронки не выявил существенных доказательств появления эффектов небольших исследований.

Вторичный результат: приемлемость лечения

Данные о приемлемости лечения были в 14 из 16 исследований через 6 месяцев ($n=1848$) и в 12 из 13 исследований через 12 месяцев ($n=1752$). Не было выявлено значимых различий относительно приемлемости лечения при сравнении разных видов терапии через 6 или 12 месяцев (см. рис. 3 и 4). На этих рисунках показано ранжирование кластера SUCRA (для перехода к психозу и приемлемости лечения).

ОБСУЖДЕНИЕ

Это первый сетевой метаанализ, в котором исследуется эффективность специфичных методик вмешательств для профилактики развития психоза у лиц с CHR-P. По строгим критериям включения в анализ вошли в общей сложности 16 рандомизированных контролируемых исследований с 2035 пациентами. Было недостаточно исследований для анализа данных с использованием NMA после 6 и 12 меся-

цев наблюдения. Были созданы две сети через 6 и через 12 месяцев, которые включали в себя 11 и 8 узлов. Сетевые метаанализы не показали однозначных доказательств высокой эффективности какого-либо конкретного из методов интервенции независимо от времени. Результаты не были подвержены систематическим ошибкам, противоречиям или эффектам от малого объема выборки.

Основной вывод настоящего исследования заключается в отсутствии доказательств в пользу конкретных эффективных методов интервенции по профилактике психоза у лиц, страдающих CHR-P. Наш анализ был основан на подробном протоколе, который априори определял конкретный тип интервенций и точек пересечения. Это было сделано с целью обеспечения надежных информативных результатов, имеющих прямую клиническую значимость. Например, деконструкция эффективности различных типов СВТ, основанных на разных протоколах, представляется необходимой для получения точных и основанных на фактических данных клинических рекомендаций для пациентов, врачей-клиницистов и лиц, определяющих политику в сфере лечения. Наш метаанализ, сравнивающий различные протоколы СВТ, является своевременным, поскольку многие авторы выдвинули заявление о том, что «черный ящик» СВТ должен быть распакован и разложен на конкретные терапевтические компоненты^{23,24,84–86}.

Также данный сетевой анализ представляет собой первую попытку деконструирования посредством анализа чувствительности – влияния различных компонентов (включая плацебо), которые характеризуют терапию, основанную на потребностях и обычно используемую в качестве контрольного условия в этой области. Мы также ограничили наш поиск литературы включением только рандомизированных контролируемых исследований, проводившихся вслепую, и исследований, в которых строго использовались инструменты оценки CHR-P, чтобы свести к минимуму вероятность систематической ошибки при отборе. Поэтому на сегодняшний день наше исследование представляет собой наиболее «мелкозернистый» анализ, в котором подробно разобраны специфические эффекты профилактических методов для психоза.

Отрицательные (незначимые) результаты редко публикуются в психиатрической литературе⁸⁷, которая подвержена влиянию чрезмерной важности статистической значимости^{88–92}. На самом деле интерпретация отрицательных результатов – особенно сложная задача, поскольку отсутствие доказательств не является доказательством отсутствия⁹³. В частности, когда наблюдаются большие значения ДИ (как показано на рис. 3 и 4), некоторые существенные эффекты могут быть упущены. Тем не менее наша работа представляет собой наиболее мощный синтез данных в этой области. Например, в метаанализе Stafford и соавт.¹⁵, на котором основаны текущие клинические руководства, проанализированы 11 исследований, но одно из них включало открытое исследование (n=124)⁹⁴, а другое не оценивало участников по стандартным критериям CHR-P (n=79)²⁰, оставив девять исследований (n=1043), которые являются общими с текущим NMA. С тех пор было опубликовано семь новых исследований с участием 992 новых лиц с CHR-P (увеличение объема выборки более чем на 50%), все из которых сообщили о незначимых эффектах^{41,72–74,76,78–80}. Поскольку представленный в данной статье сетевой метаанализ включал эти новые данные, он является более мощным, чем предыдущий парный анализ.

В контексте оценки силы доказательств, косвенные доказательства в сочетании с прямыми посредством сетевого метаанализа повышают мощность и точность эффектов лечения по сравнению с попарными анализами²⁶. Кроме того, объединение различных протоколов

СВТ и антипсихотических препаратов в одном узле увеличивает статистическую мощность, однако никаких значимых результатов по-прежнему не наблюдалось. В целом, основной результат данного сетевого анализа более сопоставим с доказательствами, полученными из последних исследований, по сравнению с предыдущими обобщениями доказательств.

Это отсутствие доказательств в поддержку конкретных профилактических процедур также согласуется с тем фактом, что три крупнейших исследования интервенций в этой области дали отрицательные результаты⁹⁵. Более ранние исследования, которые доминировали в выводах некоторых предыдущих метаанализов (например, омега-3-исследование³³), были, вероятно, ложноположительными. Существует также пробел в информации о значительных преимуществах предотвращения других клинических последствий, помимо перехода к психозу, таких как ослабление тяжести симптомов^{14,15,96}, функционирование^{10,14,18}, сопутствующие депрессивные симптомы¹⁵, дистресс¹⁴ и качество жизни^{14,15}.

Интерпретация этих выводов становится проблематичной, особенно если учесть концептуальные сложности, связанные с клинической достоверностью и значимостью дихотомической концепции перехода в парадигме CHR-P^{97,98}. Более того, неясно, являются ли в настоящее время проверенные методы лечения отсрочкой начала психоза, а не изменением хода расстройства⁷. Долгосрочные исследования с известными исходами немногочисленны, результаты противоречивы.

Кроме того, настораживает, что точный механизм действия проверенных профилактических средств – в лучшем случае – плохо определен из-за отсутствия установленной и подтвержденной патофизиологической модели, лежащей в основе возникновения психоза у лиц с CHR-P. Отсутствие моделей механизмов заставляет исследователей приступить к эмпирическим попыткам, которые в конечном итоге могут оказаться безуспешными, как это в конечном итоге произошло в случае омега-3 жирных кислот⁷⁶. Однако, поскольку сейчас становится возможным разделить людей с CHR-P на более однородные подтипы, успех в тестировании конкретных методов лечения нацелен на лежащие в основе биологические и психологические механизмы⁹⁹.

Наши результаты могут повлиять на исследования и клиническую практику. Во времена ограниченных ресурсов наш NMA позволит сфокусировать следующее поколение исследований на наиболее перспективных вмешательствах. Хотя ранжирование методов должно быть осторожно интерпретировано^{66,100}, поскольку преимущества любого вмешательства по сравнению с любым другим отсутствуют, можно предположить, что СВТ-F, который в настоящее время представляет собой наиболее распространенную интервенцию, может быть не лучшим кандидатом (к тому же самое крупное исследование СВТ-F на сегодняшний день получило незначимые результаты⁷⁷). С другой стороны, очевидный перспективный профиль интегрального психологического подхода может стать предметом будущих исследований.

Дальнейшие исследования в этой области должны будут проверить новые интервенции, которые могут воздействовать на психологические или нейробиологические процессы, связанные с началом психоза. Хотя клинически обоснованных биомаркеров CHR-P еще нет¹⁰¹, в настоящее время существует несколько международных консорциумов (PRO-NIA¹⁰², NAPLS¹⁰³, PSYSCAN¹⁰⁴), которые занимаются их разработкой. В то же время представляется целесообразным рассматривать клиническую гетерогенность^{1,6,49,105,106}, которая может препятствовать открытию надежных профилактических методов лечения, и в таком случае важно улучшать дизайн будущих исследований.

Например, очевидно, что неупорядоченные процессы поиска и процедуры, способствующие повышению риска у исследуемых, подвергающихся оценке КРП, играют существенную роль в определении фактического уровня риска психоза у этих людей¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, что приводит к снижению достоверности исследований и незначимым результатам⁹⁵. С клинической точки зрения, лица, отвечающие критериям CHR-P, могут быть проинформированы, что в настоящее время нет доказательств того, что конкретные методы лечения являются более эффективными, чем любые другие, и текущие варианты должны быть тщательно взвешены на индивидуальной основе в зависимости от потребностей человека.

Данное исследование имеет ограничения. Во-первых, были включены только 16 рандомизированных контролируемых испытаний, и это отражает нехватку высококачественных исследований по теме CHR-P. Однако, используя увеличенную мощность и точность НМА²⁶, Кокрановская группа провела такой анализ в еще более мелких базах данных, включающих от трех до семи исследований¹¹⁰⁻¹¹³. Кроме того, достаточные данные имелись только по 6- и 12-месячным сетям, что не позволяло понять, может ли лечение иметь определенную эффективность в долгосрочной перспективе. Поскольку литературы по этой теме все еще немного, значительная часть узлов недостаточно хорошо связаны и, как следствие, ограничены в способности проверять несогласованность, имеют более неточные оценки и широкие 95% ДИ.

Кроме того, качество сетевого метаанализа основывается на качестве включенных исследований, во многих из которых был обнаружен высокий или неясный риск систематической ошибки, причем оценки доверия GRADE преимущественно низкие или очень низкие, и это свидетельствует о том, что истинные эффекты могут существенно отличаться от оценок. Это в первую очередь относится к исследованиям, включавшим любые психологические интервенции. Мы рассмотрели этот вопрос путем строгой и детальной оценки систематических ошибок и анализа чувствительности. В дальнейшем, учитывая, что все сравнения в сетевом метаанализе были оценены ниже из-за ограниченный исследования (риск систематической ошибки) и погрешности, добавление высококачественных исследований с соответствующими размерами выборки необходимо для повышения этих оценок доверия.

Конечным ограничением является то, что, хотя исключение из-за какой-либо причины было доступно для большинства испытаний, это довольно грубая мера приемлемости лечения, а более проксимальный индекс, такой как специфические побочные эффекты, может выявить значительные различия между интервенциями, особенно для антипсихотических препаратов. Но такие случаи редко встречаются в литературе о CHR-P.

В заключение, в настоящее время нет доказательств относительно предпочтения специфичных методик для профилактики психозов. Необходимы дальнейшие экспериментальные исследования в этой области.

БЛАГОДАРНОСТИ

Эта работа была частично поддержана Центром биомедицинских исследований Британского национального института исследований здоровья (National Institute for Health Research – NIHR), Национальным трастовым фондом здравоохранения Южного Лондона и Модсли. А. Cipriani оказывает поддержку Исследовательский центр клинических исследований когнитивного здоровья при Национальном институте исследований в области здоровья в Оксфорде. Спонсоры не влияли на разработку, сбор, анализ и интерпретацию данных, написание отчета и решение представить эту статью для публикации.

Библиография

1. Fusar-Poli P. The clinical high-risk state for psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophr Bull* 2017;43:44-7.
2. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013;70:10720
3. Falkenberg I, Valmaggia L, Byrnes M et al. Why are help-seeking subjects at ultra-high risk for psychosis help-seeking? *Psychiatry Res* 2015;228:808-15.
4. Webb JR, Addington J, Perkins DO et al. Specificity of incident diagnostic outcomes in patients at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2015;41:1066-75.
5. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Long-term validity of the At Risk Mental State (ARMS) for predicting psychotic and non-psychotic mental disorders. *Eur Psychiatry* 2017;42:49-54.
6. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S et al. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk. *JAMA Psychiatry* 2016;73:113-20
7. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:485-515.
8. Fusar-Poli P, McGorry P, Kane JM. Improving outcomes of first episode psychosis. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Guideline CG178. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
10. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:388-404.
11. Taylor M, Perera U. NICE CG178 psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management – an evidence-based guideline? *Br J Psychiatry* 2015;206:357-9.
12. Preti A, Cella M. Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: a review of treatment effectiveness. *Schizophr Res* 2010;123:30-6.
13. Deas G, Kelly C, Hadjinicolaou AV et al. 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;28:31-8.
14. Hutton P, Taylor PJ. Cognitive behavioural therapy for psychosis prevention: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014;44:44968.
15. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E et al. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f185.
16. Kelly C, Hadjinicolaou AV, Holt C et al. Meta-analysis of medical and non-medical treatments of the prodromal phase of psychotic illness in at-risk mental states. *Psychiatr Danub* 2010;22:56-62.
17. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD004718.
18. Van Der Gaag M, Smit F, Bechdolf A et al. 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.
19. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E et al. Errata: Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f762.
20. Nordentoft M, Thorup A, Petersen L et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophr Res* 2006;83:29-40.
21. Kempton MJ, Bonoldi I, Valmaggia L et al. Speed of psychosis progression in people at ultra-high clinical risk. *JAMA Psychiatry* 2015;72:622-3.
22. Ioannidis JPA. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q* 2016;94:485-514.
23. Hartmann JA, McGorry PD, Schmidt SJ et al. Opening the black box of cognitive-behavioural case management in clients with ultra-high risk for psychosis. *Psychother Psychosom* 2017;86:292-9.

24. Mueser KT, Glynn SM, Meyer-Kalos PS. What are the key ingredients of optimal psychosocial treatment for persons recovering from a first episode of psychosis? *World Psychiatry* 2017;16:266-7.
25. Cipriani A, Higgins JPT, Geddes JR et al. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:130-7.
26. Thorlund K, Mills EJ. Sample size and power considerations in network meta-analysis. *Syst Rev* 2012;1:41.
27. Kanters S, Ford N, Druyts E et al. Use of network meta-analysis in clinical guidelines. *Bull World Health Organ* 2016;94:782-4.
28. Leucht S, Chaimani A, Cipriani AS et al. Network meta-analyses should be the highest level of evidence in treatment guidelines. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016;266:477-80.
29. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* 2015;162:777-84.
30. Addington J, Epstein I, Liu L et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Res* 2011;125:54-61.
31. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:921-8.
32. Yung AR, McGorry PD, Francey SM et al. PACE: a specialised service for young people at risk of psychotic disorders. *Med J Aust* 2007;187:S43-6.
33. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:146-54.
34. French P, Morrison A. *Early detection and cognitive therapy for people at high risk of developing psychosis*. Chichester: Wiley, 2004.
35. Beck AT. *Cognitive therapy and the emotional disorders*. Madison: International University Press, 1976.
36. Morrison AP, French P, Walford L et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004;185:291-7.
37. Van der Gaag M, Nieman DH, Rietdijk J et al. Cognitive behavioral therapy for subjects at ultrahigh risk for developing psychosis: a randomized controlled clinical trial. *Schizophr Bull* 2012;38:1180-8.
38. Rietdijk J, Dragt S, Klaassen R et al. A single blind randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy in a help-seeking population with an at risk mental state for psychosis: the Dutch Early Detection and Intervention Evaluation (EDIE-NL) trial. *Trials* 2010;11:30.
39. Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S et al. Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *Br J Psychiatry* 2012;200:22-9.
40. Bechdolf A, Puetzfeld V, Guetgemanns J et al. *Cognitive behaviour therapy for people at-risk of psychosis. A treatment manual*. Bern: Huber, 2010.
41. Miklowitz DJ, O'Brien MP, Schlosser DA et al. Family-focused treatment for adolescents and young adults at high risk for psychosis: results of a randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:848-58.
42. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS). *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.
43. McGlashan T, Walsh B, Woods S. *The psychosis-risk syndrome: handbook for diagnosis and follow-up*. Oxford: Oxford University Press, 2010.
44. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. Towards a standard psychometric diagnostic interview for subjects at ultra high risk of psychosis: CAARMS versus SIPS. *Psychiatry J* 2016;2016:7146341.
45. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
46. Overall J, Gorham D. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:97-9.
47. Haefner H, Bechdolf A, Klosterkötter J et al. *Early detection and intervention in psychosis. A practise handbook*. Stuttgart: Schattauer, 2011.
48. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016;388:881-90.
49. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Bonoldi I et al. Prognosis of brief psychotic episodes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:211-20.
50. Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*. <http://handbook.cochrane.org>
51. Guyot P, Ades A, Ouwers MJ et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:9.
52. Radua J, Grunze H, Amann BL. Meta-analysis of the risk of subsequent mood episodes in bipolar disorder. *Psychother Psychosom* 2017;86:90-8.
53. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network metaanalysis. *Lancet* 2018;391:1357-66.
54. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments metaanalysis. *Lancet* 2009;373:746-58.
55. Miura T, Noma H, Furukawa TA et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014;1:351-9.
56. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343: d5928.
57. Furukawa TA, Salanti G, Atkinson LZ et al. Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network metaanalysis. *BMJ Open* 2016;6:e010919.
58. Chaimani A, Higgins JPT, Mavridis D et al. Graphical tools for network meta-analysis in STATA. *PLoS One* 2013;8:e76654.
59. Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A et al. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e99682.
60. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66:151-7.
61. Chaimani A, Salanti G. Visualizing assumptions and results in network meta-analysis: the network graphs package. *Stata J* 2015;15:905-50.
62. Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK et al. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Methods* 2012;3:98-110.
63. White IR. Multivariate random-effects meta-regression: updates to mvmeta. *Stata J* 2011;11:255-70.
64. Mavridis D, Giannatsi M, Cipriani A et al. A primer on network meta-analysis with emphasis on mental health. *Evid Based Ment Health* 2015;18:40-6.
65. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JPA. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol* 2011;64:163-71.
66. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev* 2017;6:79.
67. Chaimani A, Salanti G, Leucht S et al. Common pitfalls and mistakes in the set-up, analysis and interpretation of results in network meta-analysis: what clinicians should look for in a published article. *Evid Based Ment Health* 2017;20:88-94.
68. Wilson RP, Patel R, Bhattacharyya S. Do fewer males present to clinical high-risk services for psychosis relative to first-episode services? *Early Interv Psychiatry* 2016;11:429-35.
69. Schultze-Lutter F, Hubl D, Schimmelmann BG et al. Age effect on prevalence of ultra-high risk for psychosis symptoms: replication in a clinical sample of an early detection of psychosis service. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26:1401-5.
70. Fusar-Poli P, Frascarelli M, Valmaggia L et al. Antidepressant, antipsychotic and psychological interventions in subjects at high clinical risk for psychosis: OASIS 6-year naturalistic study. *Psychol Med* 2015;45:132739.

71. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophr Bull* 2015;41:892-9.
72. Bechdolf A, Müller H, Stützer H et al. PREVENT: a randomized controlled trial for the prevention of first-episode psychosis comparing cognitivebehavior therapy (CBT), clinical management, and aripiprazole combined and clinical management and placebo combined. *Schizophr Bull* 2017;43(Suppl.1):S56-7.
73. Cadenhead K, Addington J, Cannon T et al. Omega-3 fatty acid versus placebo in a clinical high-risk sample from the North American Prodrome Longitudinal Studies (NAPLS) consortium. *Schizophr Bull* 2017;43(Suppl.1):S16.
74. Kantrowitz JT, Woods SW, 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;2:403-12.
75. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006;163:790-9.
76. McGorry PD, Nelson B, Markulev C et al. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders. The NEURAPRO randomized controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:19-27.
77. Morrison AP, French P, Stewart SL et al. Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e2233.
78. Stain HJ, Bucci S, Baker AL et al. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy versus non-directive reflective listening for young people at ultra high risk of developing psychosis: the detection and evaluation of psychological therapy (DEPT) trial. *Schizophr Res* 2016;176: 212-9.
79. Woods S, Saksa J, Compton M et al. Effects of ziprasidone versus placebo in patients at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2017;43 (Suppl.1):S58.
80. Woods SW. Ziprasidone in the psychosis prodrome (ZIP). *ClinicalTrials.gov*, NCT00635700.
81. Yung AR, Phillips LJ, Nelson B et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk for psychosis: 6-month analysis. *J Clin Psychiatry* 2011;72:430-40.
82. McGorry PD, Nelson B, Phillips LJ et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: twelvemonth outcome. *J Clin Psychiatry* 2013;74:349-56.
83. Bechdolf A, Phillips LJ, Francey SM et al. Recent approaches to psychological interventions for people at risk of psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256:159-73.
84. Flach C, French P, Dunn G et al. Components of therapy as mechanisms of change in cognitive therapy for people at risk of psychosis: analysis of the EDIE-2 trial. *Br J Psychiatry* 2015;207:123-9.
85. Leichsenring F, Steinert C. Is cognitive behavioral therapy the gold standard for psychotherapy? The need for plurality in treatment and research. *JAMA* 2017;318:1323-4.
86. Mulder R, Murray G, Rucklidge J. Common versus specific factors in psychotherapy: opening the black box. *Lancet Psychiatry* 2017;4:953-62.
87. Porter RJ, Boden JM, Miskowiak K et al. Failure to publish negative results: a systematic bias in psychiatric literature. *Aust N Z J Psychiatry* 2017;51:212-4.
88. Flint J, Cuijpers P, Horder J et al. Is there an excess of significant findings in published studies of psychotherapy for depression? *Psychol Med* 2015; 45:439-46
89. Ioannidis JPA. Excess significance bias in the literature on brain volume abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:773-80.
90. Carvalho AF, Köhler CA, Fernandes BS et al. Bias in emerging biomarkers for bipolar disorder. *Psychol Med* 2016;46:2287-97.
91. David SP, Ware JJ, Chu IM et al. Potential reporting bias in fMRI studies of the brain. *PLoS One* 2013;8:e70104.
92. Fusar-Poli P, Radua J, Frascarelli M et al. Evidence of reporting biases in voxel-based morphometry (VBM) studies of psychiatric and neurological disorders. *Hum Brain Mapp* 2014;35:3052-65.
93. Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995;311:485.
94. Ruhrmann S, Bechdolf A, Kühn KU et al. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry* 2007;191:88-96.
95. Fusar-Poli P. Negative psychosis prevention trials. *JAMA Psychiatry* 2017;74:651.
96. Devoe DJ, Peterson A, Addington J. Negative symptom interventions in youth at risk of psychosis: a systematic review and network meta-analysis. *Schizophr Bull* (in press).
97. Fusar-Poli P, Van Os J. Lost in transition: setting the psychosis threshold in prodromal research. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:248-52.
98. Van Os J, Guloksuz S. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry* 2017;16:200-6.
99. Yung AR. Treatment of people at ultra-high risk for psychosis. *World Psychiatry* 2017;16:207-8.
100. Trinquart L, Attiche N, Bafeta A et al. Uncertainty in treatment rankings: reanalysis of network meta-analyses of randomized trials. *Ann Intern Med* 2016;164:666-73.
101. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012;17:1174-9.
102. PRONIA. Personalised prognostic tools for early psychosis management. www.pronia.eu.
103. NAPLS. The North American Prodrome Longitudinal Study. <https://campuspress.yale.edu/napls/>.
104. PSYSCAN. Translating neuroimaging findings from research into clinical practice. <http://intranet.psyscan.eu/>.
105. Fusar-Poli P, Cappucciati M, De Micheli A et al. Diagnostic and prognostic significance of brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS) in individuals at ultra high risk. *Schizophr Bull* 2017;43:48-56.
106. Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S et al. Deconstructing vulnerability for psychosis: meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *Eur Psychiatry* 2017;40:65-75.
107. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Cappucciati M et al. The dark side of the moon: meta-analytical impact of recruitment strategies on risk enrichment in the clinical high risk state for psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:732-43.
108. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Deconstructing pretest risk enrichment to optimize prediction of psychosis in individuals at clinical high risk. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1260-7.
109. Fusar-Poli P. Why ultra high risk criteria for psychosis prediction do not work well outside clinical samples and what to do about it. *World Psychiatry* 2017;16:212-3.
110. Roccarina D, Majumdar A, Thorburn D et al. Management of people with intermediate-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network metaanalysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011649.
111. Buzzetti E, Kalafateli M, Thorburn D et al. Interventions for hereditary haemochromatosis: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011647
112. Mantzoukis K, Rodríguez-Perálvarez M, Buzzetti E et al. Pharmacological interventions for acute hepatitis B infection: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3: CD011645.
113. Desborough M, Hadjinicolaou AV, Chaimani A et al. Alternative agents to prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with thrombocytopenia due to chronic bone marrow failure: a meta-analysis and systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD012055.

DOI:10.1002/wps.20526

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

должны ли профилактические вмешательства быть нозологически обусловленными или нет⁵.

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

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

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

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

МЕТОДЫ

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

Участники

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

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

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

Процедуры

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

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

Психические расстройства, выявленные у детей, и уровень функционирования

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

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

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

Количественная оценка выраженности симптомов психических расстройств у детей

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

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

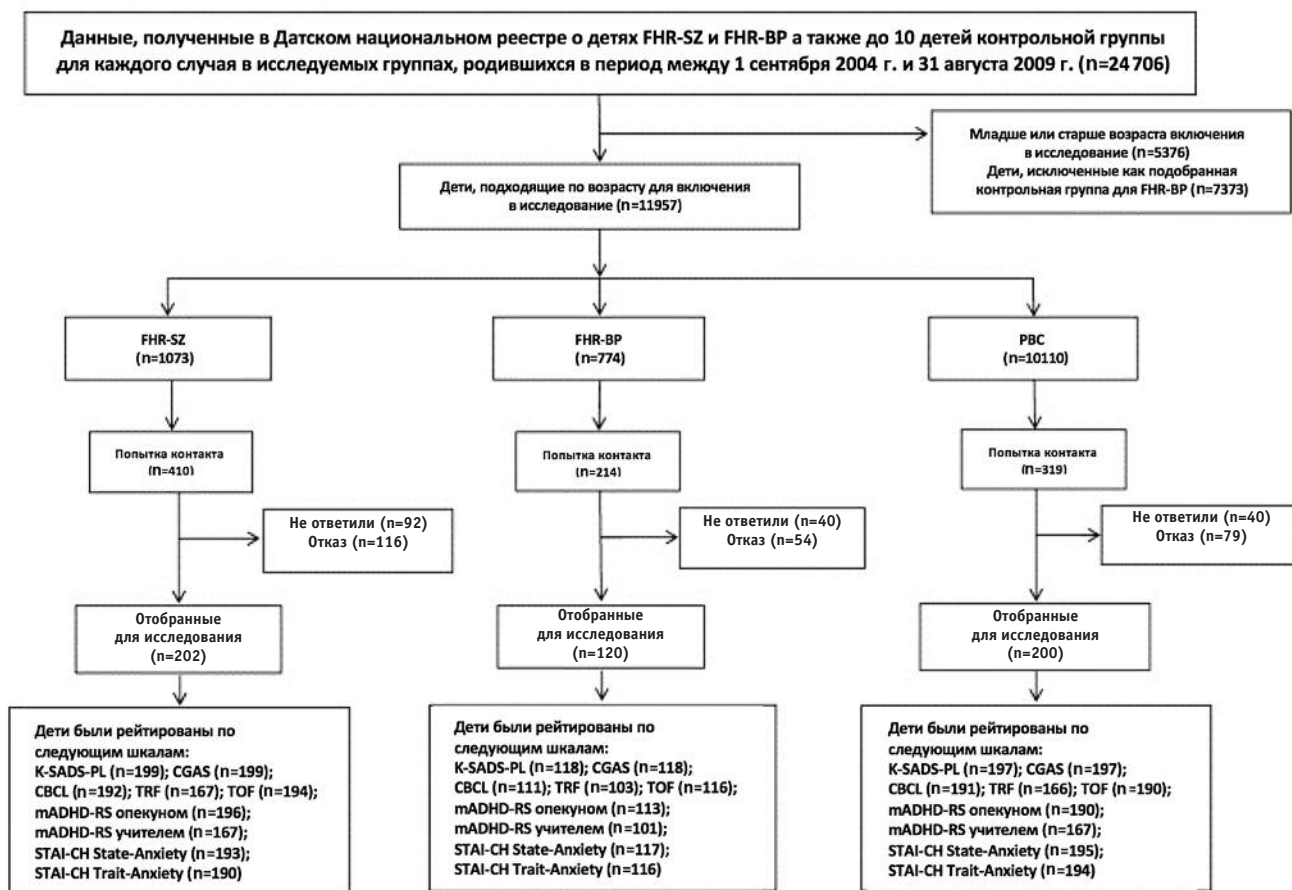


Рис. 1. Блок-схема включения детей в «Датское исследование высокого риска и устойчивости у 7-летних»

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

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

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

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

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

Достоверность оценок разными реитерами

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

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

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

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

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

Статистический анализ

Различия в демографических и клинических характеристиках между тремя группами были проанализированы

односторонним дисперсионным анализом или при необходимости тестом хи-квадрат.

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

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фоновые характеристики

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

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

Психические расстройства, выявленные у детей

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

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

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

Уровень функционирования детей и количественная оценка выраженности симптомов психических расстройств

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

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

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

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

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

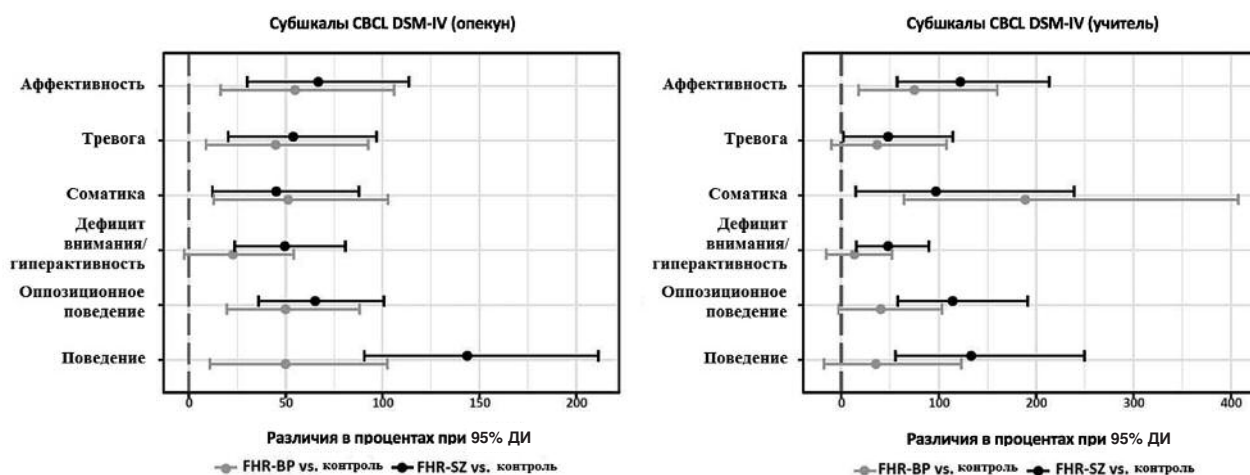


Рис. 2. Различия в процентах в средних оценках подшкал Листа оценки детского поведения (школьная версия; CBCL) и Формы отчета учителя (TRF). Группа популяционного контроля устанавливается в качестве эталона (вертикальная пунктирная линия)

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

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты

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

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

Особенности психических расстройств у детей с высоким семейным риском

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

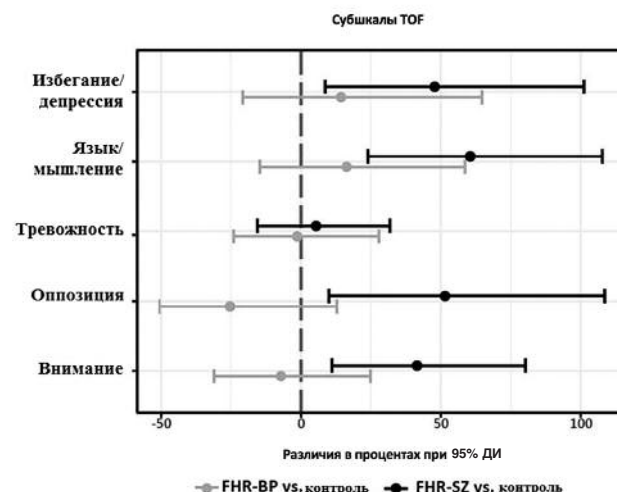


Рис. 3. Различия в процентах в средних оценках субшкал. Формы тестового наблюдения (TOF). Популяционная группа тестового контроля задается в качестве эталона (вертикальная пунктирная линия)

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

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

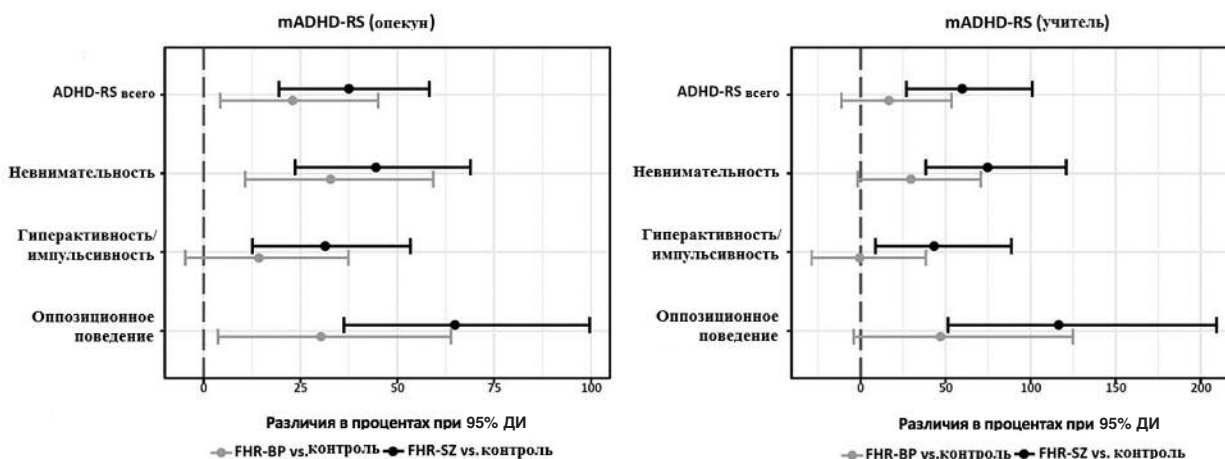


Рис. 4. Различия в процентах в средних оценках субшкал модифицированной версии Шкалы оценки СДВГ (mADHD-RS). Популяционная группа контроля устанавливается в качестве эталона (вертикальная пунктирная линия)

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

Различия в проявлениях психических расстройств между двумя группами высокого риска

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

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

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

СДВГ и расстройство социального поведения у детей с высоким семейным риском

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

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

Сильные стороны исследования и его ограничения

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

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

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

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

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

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

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

Выводы

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

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

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

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

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

БЛАГОДАРНОСТИ

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

Библиография

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

15. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A et al. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res* 2003;60:239-58.
16. Birmaher B, Axelson D, Monk K et al. Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:287-96.
17. Chang K, Steiner H, Ketter T. Studies of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Med Genet* 2003;123C:26-35.
18. Henin A, Biederman J, Mick E et al. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;58:554-61.
19. Vandeleur C, Rothen S, Gholam-Rezaee M et al. Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disord* 2012;14:641-53.
20. Frías A, Palma C, Fariols N et al. Characterizing offspring of bipolar parents: a review of the literature. *Actas Esp Psiquiatr* 2015;43:221-34.
21. Singh MK, DelBello MP, Stanford KE et al. Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord* 2007;102:131-6.
22. Moron-Nozalea MG, Diaz-Caneja CM, Rodriguez-Toscano E et al. A developmental approach to dimensional expression of psychopathology in child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26:1165-75.
23. Mesman E, Birmaher BB, Goldstein BI et al. Categorical and dimensional psychopathology in Dutch and US offspring of parents with bipolar disorder: a preliminary cross-national comparison. *J Affect Disord* 2016;205:95-102.
24. Diler RS, Birmaher B, Axelson D et al. Dimensional psychopathology in offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011;13:670-8.
25. Giles LL, DelBello MP, Stanford KE et al. Child behavior checklist profiles of children and adolescents with and at high risk for developing bipolar disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 2007;38:47-55.
26. Dienes KA, Chang KD, Blasey CM et al. Characterization of children of bipolar parents by parent report CBCL. *J Psychiatr Res* 2002;36:337-45.
27. Egeland JA, Shaw JA, Endicott J et al. Prospective study of prodromal features for bipolarity in well Amish children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:786-96.
28. Maoz H, Goldstein T, Axelson DA et al. Dimensional psychopathology in preschool offspring of parents with bipolar disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2014;55:144-53.
29. Duffy A, Horrocks J, Doucette S et al. The developmental trajectory of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2014;204:122-8.
30. Goetz M, Sebela A, Mohaplova M et al. Psychiatric disorders and quality of life in the offspring of parents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:483-93.
31. Maziade M, Gingras N, Rouleau N et al. Clinical diagnoses in young offspring from eastern Quebec multigenerational families densely affected by schizophrenia or bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:118-26.
32. Thorup AAE, Jepsen JR, Ellersgaard DV et al. The Danish High Risk and Resilience Study – VIA 7 – a cohort study of 520 7-year-old children born of parents diagnosed with either schizophrenia, bipolar disorder or neither of these two mental disorders. *BMC Psychiatry* 2015;15:233.
33. Pedersen CB. The Danish Civil Registration System. *Scand J Publ Health* 2011;39(Suppl. 7):22-5.
34. Mors O, Pertou GP, Mortensen PB. The Danish Psychiatric Central Research Register. *Scand J Publ Health* 2011;39(Suppl. 7):54-7.
35. Kaufman J, Birmaher B, Brent D et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-8.
36. Shaffer D. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1228.
37. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles. Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families, 2001.
38. Makransky G, Bilenberg N. Psychometric properties of the parent and teacher ADHD Rating Scale (ADHD-RS): measurement invariance across gender, age, and informant. *Assessment* 2014;21:694-705.
39. DuPaul G, Power TJ, Anastopoulos A et al. ADHD Rating Scale-IV. New York: Guilford, 1998.
40. Barkley R, Gwyneth EH, Arthur LR. Defiant teens. A clinician's manual for assessment and family intervention. New York: Guilford, 1999.
41. McConaughy SH, Achenbach TM. Manual for the Test Observation Form for ages 2-18. Burlington: University of Vermont, Center for Children, Youth, & Families, 2004.
42. Spielberger CD, Edwards CD, Lushene R et al. State-Trait Anxiety Inventory for Children: sampler set, manual, test booklet, scoring key. Palo Alto: Mind Garden, 1973.
43. Zapf A, Castell S, Morawietz L et al. Measuring inter-rater reliability for nominal data – which coefficients and confidence intervals are appropriate? *BMC Med Res Methodol* 2016;16:93.
44. Duffy A, Horrocks J, Doucette S et al. Childhood anxiety: an early predictor of mood disorders in offspring of bipolar parents. *J Affect Disord* 2013;150:363-9.
45. Duffy A, Doucette S, Lewitzka U et al. Findings from bipolar offspring studies: methodology matters. *Early Interv Psychiatry* 2011;5:181-91.
46. Keshavan MS, Sujata M, Mehra A et al. Psychosis proneness and ADHD in young relatives of schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2003;59:85-92.
47. Duffy A. The nature of the association between childhood ADHD and the development of bipolar disorder: a review of prospective high-risk studies. *Am J Psychiatry* 2012;169:1247-55.
48. Maoz H, Goldstein T, Goldstein BI et al. The effects of parental mood on reports of their children's psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:1111-22.e5.

DOI:10.1002/wps.20527

Понятие «Я» и шизофрения: текущее состояние вопроса и последствия для диагностики

Понятие о расстройствах самосознания при шизофрении появилось в современной психиатрии в начале этого тысячелетия¹. Оно считалось новаторским, и ни DSM-IV, ни DSM-5 не содержат упоминаний о нарушениях самосознания при расстройствах шизофренического спектра.

Однако это понятие исторически связано с концепцией шизофрении. Bleuler² причислял эмпирически выявленные «расстройства цельности “Я”» к основным симптомам шизофрении и описывал пациентов, жаловавшихся на то, что они являются только «отражением себя», неспособны «понять себя» или «потеряли свое индивидуальное “Я”». Все классические работы по шизофрении содержат упоминания о расстройствах самосознания. Понятие «дезинтеграция», широко используемое в психиатрии и психоанализе, имеет смысл только при наличии чувства, что некоторая часть собственного «я» находится под угрозой.

В глоссарии терминов DSM-III нарушения «чувства самосознания» связываются с шизофренией. Также в определении шизофрении в МКБ-9 упоминалось о нарушении фундаментальных свойств личности (в частности, уникальности и автономии), тогда как из МКБ-10 термин «личность» был удален. Исчезновение «расстройств “Я”», возможно, связано с упрощением основных симптомов шизофрении до так называемых «четырёх А» (Аутизм, Амбивалентность, нарушение Ассоциаций и Аффективные расстройства) и трудностями концептуализации понятия аутизма.

Каковы расстройства самосознания при заболеваниях шизофренического спектра? В данном случае целесообразно использовать термины философии сознания и феноменологии, которые проводят различия между так называемым «нарративным “Я”» и «ядром личности».

Нарративное «Я» относится к отличительным индивидуальным характеристикам человека, которые легко поддаются лингвистическому самоописанию («Я склонен действовать импульсивно») и описанию с точки зрения третьего лица («Она действует импульсивно»). Эти особенности включают биографические, характерологические и когнитивные характеристики и сильно зависят от словарного запаса и памяти.

«Ядро личности», напротив, представляет собой взгляд от первого лица, являющийся неотъемлемой структурной характеристикой всего опыта и дающий нам непосредственное или дорефлективное ощущение субъективности и самопонимания на уровне «я – мне – я сам». Это представление может быть расширено и включает в себя чувство существования в настоящем, тождественность самому себе, предметное воплощение и демаркацию. Все эти свойства никогда не являются сами по себе объектом обычного переживания, а переносят структуру первого лица на описательный уровень себя и своих переживаний, например, как «импульсивного» или «подозрительного». Тем не менее эти свойства доступны изучению, когда мы размышляем, каким образом наш чувственный опыт проявляет себя.

Ранее мы предположили, что отличительной особенностью расстройств шизофренического спектра являются нарушения самосознания в его непосредственном взаимодействии с окружающим миром³. Важно подчеркнуть, что мы говорим не об отсутствии или дефиците (в понимании «слишком много» или «слишком мало»), а скорее о нестабильности и рассогласованности функций⁴. Это

базовое нарушение взаимоотношений с миром является генеративной составляющей представления аутизма в гештальт-подходе³, которая «больше нигде не проявляется в подобной форме»² и пропитывает шизофрению духом непонимания⁵.

Эмпирические исследования¹ в различных группах и выборках четко демонстрируют избирательное частое сочетание расстройств самосознания с шизофренией и шизотипическим расстройством в сравнении с биполярным аффективным расстройством и другими психическими заболеваниями. Расстройства самосознания обычно впервые проявляются в детстве или в подростковом возрасте, часто встречаются в популяциях с повышенным риском развития психоза и позволяют прогнозировать высокий риск развития заболеваний шизофренического спектра¹.

В двух исследованиях показаны устойчивость во времени и сходство моделей расстройств самосознания с разницей в пять лет⁶. Расстройства «Я» не связаны с коэффициентом интеллекта¹, и по результатам предварительных данных не выявлено их значимых корреляций с нейрокогнитивными расстройствами. В целом, эмпирические исследования скорее подтверждают мнение Bleuler о том, что данный феномен следует рассматривать как отличительный признак расстройств шизофренического спектра.

Нестабильность отношений с миром является фоном для развития психотических симптомов, которые содержат в себе отпечаток нарушенной самосознания^{4,7}. Примером могут служить слуховые вербальные галлюцинации, которые зачастую развиваются из анонимизации и изменений пространственной локализации мыслительного процесса – собственные мысли пациента «Я думаю» превращаются в «Оно мыслит во мне». Симптом открытости мыслей – яркое проявление потери чувства демаркации. Характерная убежденность в реальности бредовых переживаний при понимании их болезненности предполагает наличие как «личного» мира, так и альтернативной онтологической структуры^{7,8}.

Признание концепции расстройств самосознания влечет за собой важные нозологические последствия. В настоящее время мы наблюдаем снижение частоты диагностики гебефренической формы шизофрении, редкое использование диагноза шизотипического расстройства и возрастающую частоту диагностированного расстройства личности. Последний диагноз включает в себя чрезмерное количество разнородных состояний и часто применяется у пациентов, которым в рамках МКБ-9 был бы выставлен диагноз расстройств шизофренического спектра⁹. Нам кажется, что практически невозможно выделить основные психопатологические различия между понятием шизотипического расстройства и пограничного расстройства личности в его современном понимании в рамках DSM-5⁹.

Трудности дифференциальной диагностики связаны со многими факторами, но основной причиной является очень толерантное использование девятого критерия пограничного расстройства («переходные, связанные со стрессом параноидальные мысли или тяжелые диссоциативные симптомы») и нечеткость критериев «нарушения идентичности» и «ощущение пустоты». У «ощущения пустоты» нет надлежащего определения, а критерий «нарушения идентичности», хотя, по-видимому, и отсылает к нарративному уровню «Я», недостаточно диффе-

ренирован от нарушений «ядра личности». Мы считаем, что важно уточнить различия между психопатологией расстройств шизофренического спектра (включая нарушения как самосознания, так и нарративного «Я») и расстройств личности, которые не связаны с нарушениями самосознания.

Современные классификации стремятся к простоте и повышению надежности, на основании большого количества исследований, проведенных интервьюерами, прошедшими специальное обучение. Разочарование и медленный прогресс в патогенетических исследованиях вызывают критику с предложениями выступить за полный отказ от фенотипических категорий. Однако изучение расстройств самосознания может вдохновить нас на пересмотр фенотипической классификации с использованием усовершенствованного психопатологического подхода.

Josef Parnas^{1,2}, Maja Zandersen¹

¹Mental Health Centre Glostrup, Institute of Clinical Medicine, University Hospital of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ²Center for Subjectivity Research, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Перевод: Павлова-Воинкова Е.Е. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Рукавишников Г.В. (Санкт-Петербург)
(World Psychiatry 2018;17(2):220-221)

Библиография

1. Parnas J, Henriksen MG. Harv Rev Psychiatry 2014;22:251-65.
2. Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig: Deuticke, 1911.
3. Parnas J. World Psychiatry 2012;11:67-9.
4. Stephensen H, Parnas J. J Phenom Cogn Sci (in press).
5. Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie, 1st ed. Berlin: Springer, 1913.
6. Nordgaard J, Nilsson LS, Sæbye D et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (in press).
7. Parnas J, Henriksen MG. Conscious Cogn 2016;43:75-88.
8. Henriksen MG, Parnas J. Schizophr Bull 2013;40:542-7.
9. Zandersen M, Henriksen MG, Parnas J. J Pers Disord (in press).
10. Zandersen M, Parnas J. Schizophr Bull (in press).

DOI:10.1002/wps.20528

Парадокс ангедонии при расстройствах шизофренического спектра

Ангедония – снижение способности испытывать удовольствие – рассматривается как ключевой симптом шизофрении еще в самых ранних описаниях данного расстройства. Ангедония остается устойчивой на протяжении всего заболевания и коррелирует с неблагоприятными клиническими исходами¹. К сожалению, попытки лечения ангедонии дали минимальные результаты, и ни один из применявшихся для этого препаратов не получил одобрения Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США.

Отсутствие значимого эффекта при лечении ангедонии отчасти связано с отсутствием концептуальной ясности в отношении природы данного симптома. Наличие ангедонии при шизофрении подтверждается главным образом по данным клинических интервью, которые выявляют данный симптом у большинства пациентов с установленным диагнозом шизофрении. Клиницисты в течение продолжительного времени полагали, что подобные субъективные описания указывают на то, что пациенты с шизофренией обладают сниженной способностью испытывать положительные эмоции. Однако лабораторные исследования приводят доказательства, которые противостоят этому предположению, указывая на то, что пациенты с шизофренией в той же степени, как и здоровые люди, описывают положительные эмоции в ответ на приятные явления² и не обнаруживают нарушений нейрофизиологических процессов в системе награды при получении положительных стимулов³.

Предполагалось, что это кажущееся несоответствие может быть разрешено при внимательном изучении ключевых слов, используемых в опросниках, касающихся негативной симптоматики⁴. При тщательном рассмотрении стало понятно, что интервьюеры фактически оценивают частоту поведения, направленного на поиски поощрения, а не степень удовольствия пациентов от участия в приятной деятельности. Основываясь на этих данных, а также на результатах полевых исследований, представление о том, что пациенты с шизофренией имеют сниженную способность к получению удовольствия, постепенно изменялось.

По-видимому, шизофрения скорее связана с изменениями в поведении, обусловленными снижением частоты вовлечения в виды деятельности, приносящие удовольствие⁴.

Разрыв между поведенческими паттернами и способностью получать удовольствие был назван «парадоксом ангедонии» и вдохновил исследователей на поиск причины, по которой при шизофрении явно нормальные реакции удовольствия не ведут к мотивированному поведению, направленному на получение вознаграждения. В ряде концептуальных моделей предприняты попытки ответить на этот вопрос. Так, предполагается, что имеющиеся нарушения в различных звеньях системы вознаграждения (например, подкрепляемое обучение, обозначение ценности, оценка соотношения затрат и выигрыша, предвкушение вознаграждения), в основе которой лежат кортико-стриарные взаимодействия, препятствуют неповрежденным реакциям удовольствия влиять на процесс принятия решений, необходимых для направленного выбора действий и инициирования мотивированного поведения⁴. Эти модели получили значительное эмпирическое подтверждение и оказали влияние на разработку методов лечения, нацеленных на эти основные механизмы.

Однако существует второй «парадокс ангедонии», который привлек внимание в последние годы. Мы называем его «парадоксом ангедонии при расстройствах шизофренического спектра». Так, появляется все больше доказательств того, что, в отличие от пациентов с шизофренией, имеющих неповрежденную способность переживать удовольствие⁴, индивидуумы с шизотипическим расстройством и лица в продромальной фазе болезни таковой не обладают. Пациенты с шизотипическим расстройством описывают сниженную интенсивность положительных эмоций по сравнению со здоровой популяцией и демонстрируют нарушения нейрофизиологического ответа в процессе получения вознаграждения⁵. Молодые люди из группы высокого риска развития психоза демонстрируют аналогичные результаты⁶. Поскольку шизофрения является более тяжелой психопатологической формой практически с любой

возможной точки зрения, это кажущееся несоответствие парадоксально: почему при менее тяжелых формах заболевания неспособность радоваться выражена больше, чем при более тяжелой? Ниже мы обсудим некоторые правдоподобные объяснения в надежде направить будущие исследования на путь решения этой загадки.

Первое возможное объяснение заключается в том, что к ослаблению способности радоваться в большей степени, чем при шизофрении, у пациентов с шизотипическим расстройством и у молодых лиц с высоким риском развития психоза приводят аффективные расстройства и тревога. С этим предположением согласуются наблюдения о том, что у молодых лиц с высоким риском развития психоза и пациентов с шизотипическим расстройством коморбидные тревожные и депрессивные расстройства более выражены, чем у больных шизофренией. Таким образом, большая выраженность депрессии и тревоги в этих группах сопряжена со снижением способности испытывать удовольствие⁶.

Второе возможное объяснение заключается в том, что антипсихотики оказывают нормализующее влияние на систему вознаграждения. В исследованиях, посвященных изучению нейрональных ответов на поощряющие стимулы при шизофрении, указывается, что применение антипсихотиков второго поколения сопряжено с неискаженными ответами в системе вознаграждения в вентральном стриатуме⁷. Поскольку пациентам с шизотипическим расстройством и лицам из группы риска реже назначается антипсихотическая терапия, данный парадокс может отражать эффекты медикаментозного лечения, которые становятся очевидными при более тяжелой патологии.

В-третьих, шизофрения связана с более серьезными когнитивными нарушениями и более слабым осознанием клинической симптоматики, чем шизотипическое расстройство или преморбидные состояния. Возможно, когнитивные нарушения и нарушения осознания болезни парадоксально «защищают» больных шизофренией, и это приводит к тому, что пациенты данной группы меньше осознают ангедонию, которая в действительности существует. Пациенты с шизотипическим расстройством и лица из группы высокого риска развития психоза лучше описывают свою способность испытывать радость в силу более высокого когнитивного функционирования и критичности.

В-четвертых, воздействие окружающей среды и стресса может оказывать более значимое воздействие на молодых людей с высоким риском развития психоза и больных шизотипическим расстройством. Шизофрения связана со снижением качества жизни, что для многих пациентов означает ограничение социальных, познавательных и эмоциональных потребностей в повседневной жизни. Для лиц с шизотипическим расстройством и высоким риском развития психоза окружающая среда и повседневная жизнь, как правило, более сложны и вызывают больший стресс. Возможно, этот стресс нивелирует реакцию системы вознаграждения. В подтверждение данной гипотезы пациенты, страдающие шизотипическим расстройством, больше наслаждаются одиночными видами деятельности, описывая групповые виды деятельности как затратные, стрессовые и неприятные⁸. Понятие «стресс-индуцированной ангедонии» находит подтверждение в исследованиях, проведенных на животных и в человеческой популяции⁹, однако этот феномен еще предстоит исследовать при расстройствах шизотипического спектра.

Парадокс ангедонии при расстройствах шизотипического спектра отсылает нас к оригинальным трудам Р. Меел¹⁰, который предположил, что ангедония представ-

ляет собой один из полигенных потенциалов, которые составляют эндофенотип шизотаксии. Меехл проводил различие между первичной и вторичной ангедонией. Первичная ангедония связана со способностью переживать удовольствие. Эта способность является полигенной и зависит от функционирования нейротрансмиттеров и нейронных схем системы вознаграждения. Данная способность дименсиональна в пределах таксона. Вероятно, лишь небольшая часть пациентов с шизофренией располагает на краю континуума, тогда как у значительно большей части людей с шизотипическим расстройством и из группы высокого риска развития психоза проявляется первичная ангедония. Первичная ангедония может быть фактором риска развития различных психопатологических форм, причем шизофрения является наименее распространенным вариантом.

Меехл также предложил понятие «вторичной ангедонии», которая определяется по времени формирования вербальной ответной реакции удовольствия (на основании клинических интервью и опросников). Он предположил, что на такие отчеты влияет «аверсивный дрейф», который отражает усиление влияния негативного аффекта, все более заметного по мере прогрессирования заболевания. Концепция аверсивного дрейфа еще не получила значительного эмпирического подтверждения; однако имеются данные лабораторных и полевых исследований, свидетельствующие о том, что при расстройствах шизотипического спектра отмечается повышение уровня отрицательных эмоций, которое остается контекстуально неизменным². Таким образом, даже в тех случаях, когда нейронные механизмы системы вознаграждения не повреждены, активация негативных эмоций может происходить в ситуациях потенциально высокого вознаграждения, снижая общую гедонистическую ценность стимулов, которые в противном случае получили бы поощрение.

Тем не менее еще предстоит определить, усугубляется ли вторичная ангедония по мере прогрессирования болезни. Однако большая частота встречаемости вторичной ангедонии в хронической фазе шизофрении, по сравнению с ранними стадиями болезни, может быть еще одним правдоподобным объяснением парадокса ангедонии при расстройствах шизотипического спектра.

Gregory P. Strauss¹, Alex S. Cohen²

¹Department of Psychology, University of Georgia, Athens, GA, USA; ²Department of Psychology, Louisiana State University, Baton Rouge, LA, USA

Перевод: Павлова-Воинкова Е.Е. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Рукавишников Г.В. (Санкт-Петербург)

(World Psychiatry 2018;17(2):221-222)

Библиография

1. Herbener ES, Harrow M. J Abnorm Psychol 2002;111:237-48.
2. Cohen AS, Minor KS. Schizophr Bull 2010;36:143-50.
3. Radau J, Schmidt A, Borgwardt S et al. JAMA Psychiatry 2015;72:1243-51.
4. Kring AM, Barch DM. Eur Neuropsychopharmacol 2014;24:725-36.
5. Cohen AS, Callaway DA, Najolia GM et al. J Abnorm Psychol 2012;121:407-15.
6. Gruber JM, Strauss GP, Dombrecht L et al. Schizophr Res (in press).
7. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M et al. Psychopharmacology 2006;187:222-8.
8. Kwapil TR, Silvia PJ, Myin-Germeys I et al. J Res Pers 2009;43:103-6.
9. Pizzagalli DA. Annu Rev Clin Psychol 2014;10:393-423.
10. Meehl PE. J Abnorm Psychol 2001;110:188-93.

DOI:10.1002/wps.20529

Служба взаимопомощи в области охраны психического здоровья на 2018 год: младенчество или юность?

Взаимопомощь у лиц с психическими расстройствами в настоящее время считается центральным компонентом системы оказания медицинской помощи в таких странах, как США, Канада, Австралия и Великобритания. Профессионалы, ищущие возможности обеспечить наилучшую реабилитацию пациентов, разработали стратегии и учебные программы, которые включают сотрудничество с бывшими пациентами в рамках этих служб (например, Инструментарий Бостонского университета для повышения компетенций в области содействия выздоровлению – Boston University's Recovery Promoting Competencies Toolkit).

В 2012 г. Davidson и соавт.¹ описали в этом журнале систему взаимопомощи пациентов с психическими расстройствами («поддержка равных»), которая находилась еще в зачаточном состоянии. Они отметили: несмотря на то что в области психического здоровья наблюдается рост числа сотрудников, работающих в рамках взаимопомощи, их роль и задачи неясны и существующая база исследований в основном включает в себя исследования технико-экономической обоснованности зачастую с существенными методологическими проблемами. По нашему мнению, спустя шесть лет система взаимопомощи у лиц с психическими расстройствами значительно расширилась.

В последнее время работа направлена на достижение общего понимания ролей и возможных показателей качества для службы «поддержки равных». Например, Chinman и соавт.² разрабатывают систему экспертной оценки для двух областей: спектра услуг, предоставляемых бывшими пациентами, и факторов, которые поддерживают или затрудняют работу этих служб. В США Cronise и соавт.³ провели национальный опрос, чтобы определить роли, задачи, условия, профессиональную подготовку и характер вознаграждения, которые в настоящее время предлагаются тем, кого называют «специалистами службы взаимопомощи». Они обнаружили, что эти люди уже не являются сотрудниками, работающими неполный рабочий день, в условиях закрытого сообщества. Данные 597 респондентов показали, что более 64% работают полный рабочий день в самых разных условиях, включая лечебно-судебные организации.

Превращение бывших пациентов в полноценных работников сферы охраны психического здоровья показало, что большинство из них выполняют задачи, являющиеся уникальными для человека с личным опытом преодоления психического расстройства. В то же время часть из них занимают должности, для которых подобный личный опыт не является обязательным, но может быть преимуществом. К ним, например, относятся работники, задействованные в сфере реабилитации, такие как делопроизводители, специалисты по трудоустройству и консультанты по вопросам работы.

После публикации Davidson и соавт.¹ появилось соглашение об общем наборе компетенций для работников данной сферы (<https://www.samhsa.gov/brss-tacs/recovery-support-tools/peers/core-skills-peer-workers>), дополненное сводом принципов, одобренных национальными руководствами для службы взаимопомощи лиц, страдающих психическими расстройствами, в США (<https://inaops.org/nationalstandards>).

Служба взаимопомощи также стала развиваться в Европе, о чем свидетельствуют новые учебные программы для сотрудников служб взаимопомощи, в том числе те, которые были определены Консорциумом Европейского союза⁴

как надлежащая практика (например, Peer2Peer в Испании), а также университетские программы, например двухлетняя программа Experts by Experience в Университете Ханце в Нидерландах.

Функции и процессы, являющиеся общими для всех этих программ, свидетельствуют о том, что растет понимание некоторых базовых качеств, уникальных для системы взаимопомощи лиц с психическими расстройствами (таких как отношения, основанные на том, что один человек делится с другим своим реальным жизненным опытом / подтверждение эмпирических знаний и умышленный акцент на развитие сильных сторон, поддержание надежды и расширение прав и возможностей).

Недавние систематические обзоры⁵ подтвердили, что, хотя пациенты, участвующие в службе взаимопомощи, в целом подвержены традиционным клиническим исходам (например, повторная госпитализация, рецидив), их результаты лучше в таких областях, как личная эффективность, надежда, расширение прав и возможностей, трудоустройство, и других, имеющих отношение к реабилитации.

С учетом критических замечаний исследования системы взаимопомощи у пациентов, страдающих психическими заболеваниями, продвинулись вперед, возросло число контролируемых исследований. Например, Mahlke и соавт.⁶ в своем рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) с участием 261 испытуемого четко сформулировали задачи, которые должны быть поставлены, разработали стандартизованное обучение для испытуемых и отобрали работников службы взаимопомощи с аналогичным опытом. Исследование показало, что в ходе 6-месячного наблюдения оказание индивидуальной поддержки в сочетании со стандартным лечением было связано со значительно более высокими показателями личной эффективности по сравнению с применением только стандартного лечения.

В течение последних шести лет увеличилось число руководств и программ, созданных или внедренных самими участниками службы взаимопомощи, что позволяет проводить контролируемые исследования и таким образом получить лучшие доказательства эффективности, чем это было возможно при оказании простой индивидуальной взаимной поддержки. Например, в РКИ показана большая эффективность Wellness Recovery Action Planning⁷ по сравнению с обычным уходом, выразившаяся в снижении выраженности психопатологических симптомов, повышении уровня надежды у участников и улучшении качества жизни людей с тяжелыми и хроническими психическими заболеваниями. Ориентированное на участников программы взаимопомощи руководство по борьбе с самостигматизацией при изучении в рамках РКИ также показало положительные результаты⁸. Другие аналогичные программы, например испанская программа «Образование: инструмент для борьбы со стигмой и дискриминацией», включены в Руководство по надлежащей практике Консорциума Европейского союза⁴.

Проводимые участниками службы взаимопомощи мероприятия в рамках самоуправления, а также направление ими лиц с психическими заболеваниями в медицинские учреждения показали свою эффективность⁹. Недавнее РКИ в рамках программы под названием «На пути к восстановлению, расширению прав и возможностей и личному опыту» (Toward Recovery, Empowerment and Experiential Expertise – TREE), разработанной в Нидерландах, показало большую эффективность данных мероприятий в сочетании

с уходом по сравнению с обычным уходом не только с точки зрения исходов заболевания, но и с позиций расширения прав и возможностей, уверенности в своем психическом состоянии и снижения чувства одиночества¹⁰.

В целом общее число программ, разработанных или проводимых непосредственно участниками службы взаимопомощи, и их возрастающее число, изученное в РКИ, отражают происходящее развитие службы взаимопомощи.

Несмотря на то что по-прежнему существуют проблемы с внедрением и методологией, достигнута большая ясность в отношении того, что такое взаимопомощь у лиц, страдающих психическими расстройствами, на самом деле. Большее разнообразие доступных учебных программ, разработанных шкалы финансовых показателей, предложение стандартизировать компетенции, более совершенные РКИ и появление программ, разработанных самими пациентами, являются впечатляющими достижениями в этой сфере за последние шесть лет.

Эти достижения указывают на то, что служба взаимопомощи лиц с психическими расстройствами уже вышла из стадии «младенчества». Скорее она представляет собой упрочившееся, развивающееся, многообещающее направление в сфере совершенствования реабилитации.

Marianne Farkas¹, Wilma Boevink²

¹Center for Psychiatric Rehabilitation, Boston University, Boston, MA, USA;

²Trimbos Institute, Utrecht, The Netherlands

Перевод: Павлова-Воинкова Е.Е. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Рукавишников Г.В. (Санкт-Петербург)

(World Psychiatry 2018;17(2):222-224)

M. Farkas подтверждает поддержку the US National Institute on Disability, Independent Living and Rehabilitation Research; the Administration for Community Living; the Substance Abuse and Mental Health Services Administration; and the Department of Health and Human Services. Содержание этой статьи не обязательно соответствует политике вышеупомянутых организаций.

Библиография

1. Davidson L, Bellamy C, Guy K et al. World Psychiatry 2012;11:123-8.
2. Chinman M, McCarthy S, Mitchell-Miland C et al. Psychiatr Rehabil J 2016;39:256-65
3. Cronise R, Teixeira C, Rogers ES et al. Psychiatr Rehabil J 2016;39:211-21.
4. European Union Compass Consortium. Good practices in mental health and well being. 2014. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/mental_health/
5. Bellamy C, Schmutte T, Davidson L. Ment Health Soc Inclusion 2017;21:161-7.
6. Mahlke C, Priebe S, Heumann K et al. Eur Psychiatry 2017;42:103-10.
7. Cook JA, Copeland ME, Jonikas JA et al. Schizophr Bull 2012;38:881-91.
8. Russinova Z, Rogers ES, Gagne C et al. Psychiatr Serv 2014;65:242-6.
9. Cabasa I, Camacho D, Velez Grau C et al. J Psychiatr Res 2016;84:80-9.
10. Boevink W, Kroon H, Van Vugt M et al. Psychosis 2016;8:287-300.

DOI:10.1002/wps.20530

Патологическое накопительство (хординг) наконец стало самостоятельным расстройством, но впереди еще много трудностей

В 2010 г. рабочая подгруппа DSM-5 по обсессивно-компульсивным и смежным расстройствам порекомендовала включить в диагностическую систему патологическое накопительство как новое психическое расстройство¹. После опроса экспертов², испытаний в условиях практической работы³ и обсуждений с общественностью в декабре 2012 г. новое расстройство было одобрено для включения.

В отличие от других предложенных изменений в DSM-5, выделение патологического накопительства из обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) широко поддержали как врачи, так и пациенты, которые считали, что диагноз ОКР недостаточно точно отражает состояние их пациентов или их самих соответственно.

В пользу однозначного включения патологического накопительства как самостоятельной нозологии свидетельствует ряд факторов, в том числе признание того, что: а) симптомы, возникающие у большинства пациентов, затруднительно отнести к другим психическим расстройствам (в том числе к ОКР); б) между патологическим накопительством и ОКР существует ряд важных различий – феноменология симптомов, дебют и динамика расстройства, а также нейронные корреляты; в) пациенты с меньшей вероятностью будут отвечать на методы терапии, доказанные для ведения больных ОКР⁴; д) накопительство является распространенной проблемой, характерной для представителей обоих полов и различных культур⁵; е) риск патологизации нормального поведения (т. е. нормального накопительства) низок. Запланированное включение патологического накопительства в МКБ-11⁶ станет долгожданным дополнением, которое будет способствовать всемирному признанию этого инвалидирующего состояния.

Индивиды, страдающие патологическим накопительством, испытывают постоянные трудности, выбрасывая вещи или на время расставаясь с ними, независимо от их фактической стоимости. Это связано с осознанной необходимостью сохранять свои вещи, а также стрессом, ассоциированным с расставанием с ними, и влечет за собой избыточное накопление имущества, которое, скапливаясь, загромождает жилые помещения и затрудняет их использование, что приводит к клинически значимым проблемам или повреждениям. Эти симптомы невозможно отнести к другим физическим или психическим расстройствам.

Большинство людей с этим расстройством приобретают в избыточном количестве предметы, которые им не нужны или для которых нет свободного места, и обычно испытывают дискомфорт, если они не способны получить вещи или что-то им препятствует это сделать (признак избыточного приобретения). Значительная часть больных не понимают своих трудностей и неохотно обращается за помощью (признак отсутствия инсайта). К другим общим особенностям расстройства (они не требуются для диагностики) относятся нерешительность, перфекционизм, игнорирование, прокрастинация, трудности с планированием и организацией задач, а также патологическая отвлекаемость. Некоторые индивиды живут в антисанитарных условиях различной степени (нищета), что может быть логически связано с захлаплением пространств и/или трудностями при планировании и организации. У лиц с этим расстройством могут возникать конфликты с соседями или арендодателями, нередко судебные разбирательства в отношении выселения их из жилья или лишения опеки над детьми.

Патологическое накопительство имеется как минимум у 1,5% мужчин и женщин⁵. Как правило, большинство пациентов обращаются за помощью после 50 лет, однако первые симптомы могут возникнуть раньше, даже в подростковом возрасте. Обычно симптомы начинают мешать ежедневному функционированию к середине третьего десятилетия жизни, а клинически значимое ухудшение наступает к середине четвертого десятилетия⁷. Как правило, с каждым десятилетием жизни симптомы постепенно усугубляются⁷. С момента дебюта симптомы зачастую приобретают хроническое течение, и лишь у немногих индивидов отмечается усиление или ослабление симптоматики⁷. Как и ожидается, в случае недавно описанного расстройства причины патологического накопительства неизвестны, но в некоторых исследованиях предполагается важность как генетических факторов, так и факторов риска, связанных с окружающей средой⁸. Анекдотические гипотезы о связи между материальной депривацией (например, бедностью в детстве) и накопительством не получили поддержки в научной литературе.

Диагноз обычно основывается на интервью, позволяющем определить, соответствует ли человек диагностическим критериям. Поскольку накопительство не всегда может являться первичным поводом для консультации, практикующие врачи часто задают прямые вопросы, такие как «Как вы считаете, трудно ли избавиться от вещей или разлучиться с ними на некоторое время?» или «Не имеется ли у вас дома вещей в таком количестве, чтобы они захламляли и загромождали комнаты?». Для оценки беспорядка, тяжести заболевания и ассоциированных рисков рекомендовано посещение дома врачом. Если визит домой невозможен, лечащий врач должен постараться собрать дополнительную информацию из надежных источников, таких как супруг или родственник (с согласия пациента). Это особенно важно для лиц с ограниченной критикой, поскольку они могут недооценивать масштабы и последствия своего состояния. Оценка состояния должна включать тщательную оценку риска. Следует обратить внимание на потенциальную опасность пожара, риск обрушения загроможденных, наличие грызунов и насекомых, а также антисанитарные условия, потенциально представляющие опасность для здоровья. Кроме того, важно установить живут ли другие уязвимые лица (например, дети, пожилые люди) с человеком, склонным к накопительству.

Лишь в немногие исследования были включены лица, соответствующие критериям патологического накопительства DSM-5, потому что доказательства для терапии первой линии являются неполными. В настоящее время терапевтической методикой для этого расстройства, имеющей самую сильную доказательную базу, является лечение, основанное на когнитивно-поведенческой модели⁹. Вмешательство включает: сеансы в кабинете врача и на дому; методы мотивационного опроса, направленные на устранение амбивалентности в отношении терапии; образование по вопросам накопительства; определение целей; обучение навыкам организации, принятия решений и решения проблем; обучение сортировке, избавлению от вещей и отказу от их приобретения; а также когнитивные стратегии, направленные на облегчение этой работы. Это вмешательство было оценено в нескольких контролируемых клинических испытаниях с многообещающими результатами. Однако пока результаты скромны, а долгосрочный прогноз неизвестен¹⁰.

Несмотря на то что официальное признание патологического накопительства как полноценного психического расстройства является огромным шагом в верном направле-

нии, впереди ожидает еще множество проблем: одни из них непосредственно связаны с расстройством, другие – с ограниченным числом исследований эффективных методов лечения и ведения пациентов. К некоторым проблемам, связанным с пациентами, относится то, что у многих из них ограничена критика к своему состоянию и они активно или пассивно сопротивляются вмешательству. Даже пациенты, глубоко осознающие свое состояние, очень стыдятся и чувствуют себя стигматизированными, поэтому они также могут не обращаться за помощью.

С момента, когда расстройство было включено в DSM-5, многие исследования были приостановлены. Существующие варианты лечения очень ограничены и доступны лишь в нескольких университетских клиниках по всему миру. Расстройство часто недооценивается. Даже при правильной диагностике варианты терапевтических вмешательств у коллег ограничены или отсутствуют. Обычные клиники, занимающиеся ОКР или тревожным расстройством, плохо оснащены для проведения интенсивных поведенческих вмешательств, требующих визитов на дом в течение длительного времени.

Эти проблемы могут быть решены только крупными инвестициями в исследования в ключевых стратегических областях: частота и стоимость исследований заболевания; повышение выявляемости и снижение стигматизации; развитие терапевтических методик; развитие терапевтического сервиса; разработка законодательных рамок, позволяющих регулировать права и удовлетворять нужды таких пациентов (отказывающихся от помощи, несмотря на ее необходимость) в согласованности с другими членами общества: членов их семьи (к примеру, детей), соседей или арендодателей, которых также может затронуть расстройство.

David Mataix-Cols

Lorena Fernandez de la Cruz Centre for Psychiatry Research, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Перевод: Кацубо Е.М. (Ростов-на-Дону)

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

(World Psychiatry 2018;17(2):224-225)

Библиография

1. Mataix-Cols D, Frost RO, Pertusa A et al. *Depress Anxiety* 2010;27:556-72.
2. Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, Nakao T et al. *Psychol Med* 2011;41:2475-84.
3. Mataix-Cols D, Billotti D, Fernández de la Cruz L et al. *Psychol Med* 2013;43:837-47.
4. Bloch MH, Bartley CA, Zipperer L et al. *Mol Psychiatry* 2014;19:1025-30.
5. Nordsletten AE, Reichenberg A, Hatch SL et al. *Br J Psychiatry* 2013;203:445-52.
6. Stein DJ, Kogan CS, Atmaca M et al. *J Affect Disord* 2016;190:663-74.
7. Tolin DF, Meunier SA, Frost RO et al. *Depress Anxiety* 2010;27:829-38.
8. Iervolino AC, Perroud N, Fullana MA et al. *Am J Psychiatry* 2009;166:1156-61.
9. Frost RO, Hartl TL. *Behav Res Ther* 1996;34:341-50.
10. Thompson C, Fernández de la Cruz L, Mataix-Cols D et al. *Asian J Psychiatry* 2017;27:53-66.

DOI:10.1002/wps.20531

Повышение частоты применения психологических методов лечения распространенных психических расстройств: призыв к действию

Эмпирически обоснованные психологические методы лечения, объединяющие межличностные, когнитивные и поведенческие терапевтические методики, рекомендованы в качестве вмешательств первой линии при лечении депрессивных, тревожных и связанных со стрессом расстройств во всем мире. В то же время они остаются недоступными для большого числа людей во всем мире, как в странах с низким и средним уровнями доходов (НСУД), где менее 5% людей получает адекватный терапевтический минимум¹, так и в странах с высокими уровнями доходов (ВУД), где этот показатель достигает лишь 20%¹.

Этот значительный пробел в применении таких эффективных терапевтических методик является беспрецедентным в медицине, и, как показывает опыт стран с ВУД, это не простые проблемы, которые возможно решить кадровым расширением служб в области поддержки психического здоровья. Здесь мы суммируем ряд потенциальных стратегий, которые позволят расширить спектр воздействия этих терапевтических методик, раскрыть их потенциал и сократить глобальное бремя распространенных психических расстройств.

Распространению психологических методов лечения препятствуют три основных барьера: дефицит квалифицированных специалистов, ограниченный доступ и низкий спрос на психиатрическую помощь. В большинстве стран каждый из них создает препятствие, но все они имеют жизнеспособные, основанные на доказательствах решения.

Если мы предположим, что «квалифицированный» исполнитель является профессиональным медиком, прошедшим обучение по одной из дисциплин в области психического здоровья (социальная работа, психология или психиатрия), то у нас не будет шансов преодолеть первый барьер. Во всех странах существуют значительные несоответствия между необходимым и фактическим числом специалистов в области психического здоровья. Кроме того, методы, обычно используемые для обучения этих специалистов, являются дорогостоящими, трудоемкими и требуют регулярного наблюдения более опытного специалиста в течение длительного периода.

Эффективной стратегией преодоления этого барьера является «разделение задач» или подготовка неспециализированных исполнителей, т. е. индивидов, не имеющих формальной подготовки или опыта в области охраны психического здоровья, которые обеспечат проведение коротких курсов психологических терапевтических вмешательств с низкой степенью интенсивности. Концепция подготовки неспециализированных исполнителей берет начало от парапрофессиональных сообществ США и Великобритании. В них входят практикующие медсестры, работники общественного здравоохранения, учителя и старшие товарищи, выбор на которых падает из-за их соответствия требованиям, небольших затрат, доступности помощи и близости к населению, которое они обслуживают². Помимо того что неспециализированные исполнители в странах с НСУД могут обучаться терапевтическим методикам так же эффективно, как специалисты в странах с ВУД^{2,3}, недавние оценки показывают, что они могут обеспечить более качественное лечение за счет партнерского подхода⁴. Это позволяет устранить помеху в виде необходимости постоянного наблюдения специалистами в области психического здоровья.

В недавних исследованиях также четко показано, что использование базового набора общих «элементов» лечения (таких как поведенческая активация, конфронтация, обучение навыкам принятия решений и общения) может уменьшить сложность необходимых для изучения разнообразных схем психологической терапии для специфических клинических фенотипов пациентов (таких как депрессивные, тревожные и связанные со стрессом расстройства). Например, в исследовании COBRA в Великобритании было продемонстрировано, что младшие сотрудники психиатрической службы, не имеющие специальной подготовки в области психического здоровья, успешно овладевали схемой лечения, ориентированной на базовый элемент поведенческой активации. Результаты показали эквивалентную эффективность в уменьшении тяжести симптомов депрессии как таковой у специалистов, предоставляющих более длительные курсы когнитивно-поведенческой терапии⁵. Аналогичным образом в Индии консультанты, прошедшие трехмесячную подготовку по культурно-адаптированной версии поведенческой активации в оказании первичной помощи, достигли высоких показателей ремиссии и стабильных результатов у лиц, обратившихся по поводу средней и тяжелой депрессии⁶.

Следующей преградой является ограниченная доступность психологического лечения. В большинстве стран психологическое лечение доступно лишь малому числу индивидов, которые могут позволить себе частное лечение или которых поддерживают щедрые страховые программы. Кроме того, ориентированные на исполнителя терапевтические методики обычно применяются лицом к лицу в специализированных учреждениях и в то время, которое удобно исполнителю. Основанные на доказательствах решения, напротив, включают осуществление психологической терапии в условиях и временных рамках, комфортных для пациента (например, дома или в выходные). Кроме того, этой гибкости может способствовать использование телемедицины или других цифровых платформ, которые также будут направлены на самопомощь. Проведение лечения посредством цифровой платформы может стать эффективной мерой персонализированной терапии, предпочтительной для получателя и имеющей более устойчивые результаты⁷. Более того, в недавних исследованиях было показано, что терапевты могут эффективно обучаться посредством цифровых платформ⁸.

Во всех контекстах эти приемлемые и экономически эффективные решения могут быть особенно полезны лицам, чьи финансовые, социальные или физические возможности для посещения медицинских учреждений ограничены. К ним относятся матери с детьми раннего возраста, индивиды с физической недееспособностью или люди, которые не покидают дом по различным причинам, в том числе обусловленным психическими расстройствами.

В-третьих, отмечается низкий спрос на психологические вмешательства, что наиболее характерно для низких социальных классов и этнических меньшинств, а приверженность лечению для большинства психологических терапевтических подходов у большинства пациентов в популяции не превышает 50%. Решения этих проблем вытекают из уроков, извлеченных из модели группового вовлечения, применяемой при психозах⁹. Растет количество доказательств преимуществ: привлечения «нулевых» перспектив

при развитии и дизайне служб психического здоровья; избегания биомедицинских терминов и использования собственных моделей объяснения пациентам; нацеливания на социальные детерминанты одновременно с психологическими симптомами; вовлечения индивидуальных взаимоотношений и ресурсов, в том числе их партнеров и общества в целом. Кроме того, подход с обобщенными элементами также, вероятно, будет более приемлем, поскольку является кратким, целенаправленным и влечет за собой освоение ограниченного набора навыков.

Несмотря на увеличение базы данных, подтверждающей эффективность этих захватывающих инноваций, широкая доступность психологической терапии остается скорее исключением. Одним из уникальных примеров внедрения этой терапии является проект «Улучшение доступности психологического лечения» (IAPT) в Великобритании. Ежегодно служба IAPT лечит более 537 тыс. пациентов с депрессией и тревожным расстройством, на коротких аккредитованных курсах обучает неспециализированных исполнителей и специалистов, а также оценивает прогресс практически у всех пациентов (98%), используя уникальную систему мониторинга результатов¹⁰. Их результаты показывают, что этапные модели оказания помощи клинически эффективны, способствуют сокращению времени ожидания, что повышает посещаемость среди пациентов, а также способствует формированию партнерства между врачом и пациентом.

Чтобы интегрировать и оптимизировать новые модели, выходящие за привычные рамки деятельности специалиста в области психического здоровья, мы должны разрабатывать, внедрять и оценивать системы ступенчатой помощи. Как было продемонстрировано в IAPT, эта модель будет иметь два уровня: вводный, слабоинтенсивный шаг (шаг 1) для большинства пациентов с симптомами легкой и средней тяжести и высокоинтенсивный шаг (шаг 2) для меньшей части пациентов с тяжелыми симптомами и тех, кто не отвечает на первый шаг.

Шаг 1 будет ориентирован либо на самообслуживание, либо на выполнение рядом профессионалов, не имеющих специального образования, таких задач, как скрининг, проведение коротких, имеющих доказательную базу психологических вмешательств, а также осуществление функции менеджера, обеспечивающего связь между пациентом, семейным врачом и специалистами из области психического здоровья или других дисциплин. Во время шага 2 специалисты в области психического здоровья будут осуществлять лечение более тяжелого спектра этих расстройств, следить за режимом приема лекарств, а также обеспечивать качественное лечение путем обучения и наблюдения за профессионалами, не имеющими специальной подготовки.

Эта модель ступенчатой помощи акцентирует внимание на персонализированных подходах и сотрудничестве с

локальными сообществами. Это включает получение информации о наилучших методах проведения лечения, которые позволят сократить административные барьеры, а также привлекут близких пациента к планированию и совершенствованию существующих систем. В дополнение мы можем нацеливаться на релевантные сопутствующие факторы риска путем интеграции в области здравоохранения таких программ, как родительские платформы, вмешательства при хронических заболеваниях и медицинское обслуживание по месту жительства. При этом у нас также может появиться возможность охвата маргинализированных групп, которые обычно не обращаются за психиатрической помощью.

Мы призываем широкое сообщество специалистов в сфере психического здоровья принять эти основанные на доказательствах стратегии в качестве рутинной медицинской практики, как экономически эффективный подход к сокращению удивительно большого пробела в лечении распространенных психических расстройств во всем мире.

Авторы выражают благодарность R. Maunder за его вклад в это письмо.

Daisy R. Singla^{1,2}, Giuseppe Raviola^{3,4}, Vikram Patel^{3,5}

¹Department of Psychiatry, University of Toronto and Sinai Health System, Toronto, ON, Canada; ²Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Toronto, ON, Canada; ³Department of Global Health & Social Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ⁴Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA; ⁵Sangath, Alto Porvorim, Goa, India

Перевод: Кацубо Е.М. (Ростов-на-Дону)

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

(World Psychiatry 2018;17(2):226-227)

Библиография

1. Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S et al. Br J Psychiatry 2017;210:119-24.
2. Singla DR, Kohrt B, Murray LK et al. Annu Rev Clin Psychol 2017;13:149-81.
3. Cuijpers P, Karyotaki E, Reijnders M et al. World Psychiatry 2018;17:90-101.
4. Singla DR, Weobong B, Nadkarni A et al. Behav Res Ther 2014;60:53-9.
5. Richards DA, Ekers D, McMillan D, et al. Lancet 2016;388:871-80.
6. Patel V, Weobong B, Weiss HA et al. Lancet 2017;389:176-85.
7. Andrews G, Cuijpers P, Craske MG et al. PLoS One 2010;5:e13196.
8. Fairburn CG, Allen E, Bailey-Straebl S et al. J Med Internet Res 2017;19:e214.
9. Hunter A, Riger S. J Community Psychol 1986;14:55-71.
10. Clark DM, Canvin L, Green J et al. Lancet 2018;391:679-86.

DOI:10.1002/wps.20532

Прогресс, достигнутый в разработке классификации расстройств личности для МКБ-11

При назначении Рабочей группы, занятой разработкой рекомендаций в области личностных расстройств (ЛР) для МКБ-11, Департамент психического здоровья и зависимостей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подчеркнул ряд проблем с классификацией ЛР в МКБ-10.

Во-первых, ЛР оказались существенно недооценены относительно их распространенности среди индивидов с другими психическими расстройствами. Во-вторых, из 10 специфических ЛР только два (эмоционально неустой-

чивое расстройство личности, пограничный тип, и диссоциативное расстройство личности) одинаково часто регистрировались в общедоступных базах данных. В-третьих, частота совпадений была чрезвычайно высокой, причем большинство индивидов с тяжелыми расстройствами соответствовали критериям множественных ЛР. В-четвертых, типичное описание персистенции ЛР на протяжении многих лет не соответствует существующим обоснованиям утраты временной стабильности.

Поэтому ВОЗ обратилась к Рабочей группе с просьбой рассмотреть изменения в базовой концепции ЛР и, в частности, изучить значимость и осуществимость внедряемых подходов диагностики. В то же время ВОЗ подчеркнула, что любая система классификации ЛР, принятая в МКБ-11, должна быть применима и полезна для работников системы здравоохранения в условиях низких доходов, т. е. там, где отсутствуют высококвалифицированные специалисты в области психического здоровья¹.

Рабочая группа под руководством Р. Тугер при разработке своего проекта для МКБ-11 серьезно отнеслась к просьбам ВОЗ. ЛР были терминологически концептуализированы относительно определения общей тяжести состояния, отличий от нормальных личностных вариаций и подпороговых изменений личности. После удовлетворения общих требований к диагнозу ЛР отдельно были определены легкая, средняя и тяжелая степени ЛР, которые, главным образом, основывались на выраженности внутриличностной дисфункции и риске вреда для себя и окружающих. Некоторые ЛР, внесенные в МКБ-10, были полностью удалены, на их место пришли пять обширных характерологических доменов, базирующихся на научной литературе о личности²: негативная аффективность, расстроженность, отрешенность, диссоциальность и ананкастность.

Описываемые Рабочей группой предложения затем были опубликованы в специализированных и более общих научных журналах^{3,4}. Следует отметить, что, хотя суть предложений для МКБ-11 была концептуально совместима с «альтернативной моделью» диагностики ЛР в DSM-5, Рабочая группа рекомендовала не адаптировать эту модель целиком для МКБ-11, поскольку посчитала ее слишком сложной для внедрения в большинстве клиник мира.

ВОЗ узнала о значительном беспокойстве некоторых членов профессионального сообщества и некоторых исследователей ЛР по поводу различных аспектов высказанных предложений. Это послужило основой для встречи сотрудников ВОЗ с представителями Европейского общества по изучению личностных расстройств (ESSPD), Международного общества по изучению личностных расстройств (ISSPD) и Северо-Американского общества по изучению личностных расстройств (NASSPD). Руководством этих организаций недавно было опубликовано описание этих требующих решения вопросов, касающееся оригинальных предложений Рабочей группы, однако эти вопросы не были одинаковы⁵. Тем не менее ВОЗ полагает, что важным было попытаться наладить общение в рамках этого процесса, чтобы в дальнейшем избежать раскола и язвительных комментариев в этой области.

Затем ВОЗ собрала Целевую группу, состоящую из членов, утвержденных ISSPD/ESSPD/NASSPD, и членов исходной Рабочей группы, которым было предложено разработать рекомендации, отвечающие всем требованиям. Спустя несколько месяцев обсуждений стало ясно, что представители ISSPD/ESSPD/NASSPD были готовы согласиться с размерной моделью ЛР, но считали, что в предложенной модели было представлено недостаточно информации о природе отдельных нарушений личности для определения отдельного диагноза, выбора схемы лечения и ведения пациента.

Другим вопросом, требующим рассмотрения, был диагностический статус пограничного ЛР. Некоторые исследователи полагали, что пограничное ЛР является не независимой валидной категорией, а скорее гетерогенным маркером тяжести ЛР^{7,8}. Другие исследователи рассматривают пограничное ЛР как валидный и самостоятельный клинический объект, а также утверждают, что валидность подтверждается 50-летними исследованиями⁹. Многие (хотя далеко не все) практикующие врачи, похоже, являются приверженцами последней позиции. Казалось бы, в отсутствие более точных

данных мало надежды на примирение этих противоположных взглядов. Однако ВОЗ серьезно восприняла озабоченность по поводу того, что доступность услуг для пациентов с пограничным ЛР, в сфере которой некоторые страны достигли больших высот, основываясь на аргументированной эффективности терапии, может серьезно пострадать.

В сентябре 2017 г. Целевая группа провела личную встречу в Гейдельберге (Германия) под руководством и при поддержке президента ISSPD S.C. Herpertz. Целью этой встречи была разработка конкретных предложений относительно вызывающих тревогу изменений, вносимых в руководство к МКБ-11. Основные рекомендованные изменения были следующими:

- *Систематическое включение личностных функций в ключевые диагностические указания по ЛР.* ЛР определяются как длительно существующие нарушения, которые характеризуются проблемами в функционировании аспектов личности (идентичность, самооценка, точность самооценки, саморегуляция поведения) и/или межличностной дисфункцией.

- *Более богатое по содержанию и клинически информативное формирование концепции тяжести ЛР.* Степень и распространенность нарушений в функционировании аспектов личности; межличностная дисфункция в различных контекстах и взаимоотношениях (например, в контексте романтических взаимоотношений, школы/работы, родителей/детей, семьи, друзей, сверстников); эмоциональные, когнитивные и поведенческие проявления дисфункции личности; ассоциированные расстройства и функциональные нарушения должны быть учтены при оценке тяжести у лиц, отвечающих общим диагностическим требованиям ЛР.

- *Более богатое по содержанию и клинически информативное формирование концепции критериев диагностики.* Каждый из них должен описывать ключевую особенность совокупности симптомов, за которой должно следовать описание общих проявлений этой совокупности у лиц с ЛР.

- *Полное описание ЛР включает оценку степени тяжести и применимый квалификатор личностных черт.* ВОЗ признает, что не во всех условиях возможно проведение полной оценки.

- *Подготовка возможных критериев «пограничного паттерна».* Эти критерии позволят повысить клиническую значимость, облегчая идентификацию у лиц, которые могут ответить на отдельные психотерапевтические схемы. Отдельный вопрос – не будет ли информация избыточной при наличии систем классификации для отдельных особенностей.

Пересмотр диагностических руководств, основывавшийся на указанных выше рекомендациях, был одобрен рабочей группой по МКБ-11 и ISSPD/ESSPD/NASSPD. Эти руководства доступны для рассмотрения и комментариев по адресу <http://gcp.network> и в данный момент проходят испытания в «полевых условиях».

Мнение, высказанное в этом письме, является мнением автора и не представляет официальную политику или позицию ВОЗ. В состав Рабочей группы МКБ-11 по ЛР входили P. Tyrer (председатель), R. Blashfield, L.A. Clark (взаимодействие с DSM), M. Crawford, A. Farnam, A. Foshati, Y.-R. Kim, N. Koldobsky, D. Lecic-Tosevski, R. Mulder, D. Ndeti и M. Swales. ISSPD / ESSPD / NASSPD представляли S.C. Herpertz, M. Bohus, S.K. Huprich и C. Sharp. ВОЗ признает важный вклад L.A. Clark и M.B. First в пересмотр вышеуказанных диагностических руководств.

Geoffrey M. Reed

Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Библиография

1. International Advisory Group for the Revision of ICD-10 Mental and Behavioural Disorders. World Psychiatry 2011;10:86-92.
2. Krueger RF, Markon KE. Annu Rev Clin Psychol 2014;10:477-501.
3. Tyrer P, Crawford M, Mulder R et al. Personal Ment Health 2011;5:246-59.
4. Tyrer P, Reed GM, Crawford MJ. Lancet 2015;385:717-26.

5. Herpertz SC, Huprich SK, Bohus M et al. J Pers Disord 2017;31:577-89.
6. Hopwood SJ, Kotov R, Krueger RF et al. Personal Ment Health 2018;12:82-6.
7. Sharp C, Wright AGC, Fowler JC et al. J Abnorm Psychol 2015;124:387-98.
8. Williams TF, Scalco MD, Simms LJ. Psychol Med 2018;48:834-84.
9. Clarkin JF, Lenzenweger MF, Yeomans F et al. J Pers Disord 2007;21:474-99.

DOI:10.1002/wps.20533

Нейрокогнитивные расстройства в МКБ-11: дебаты и их результаты

В МКБ-11 в главы «06. Психические, поведенческие или нейроонтогенетические расстройства» и «08. Заболевания нервной системы» включают соответственно группы «Нейрокогнитивные расстройства» и «Расстройства с преобладанием нейрокогнитивных нарушений». Озабоченность по поводу «неверного» распределения деменций в диагностической системе породила множество критических реакций профессионалов в области психического здоровья, которые ожидали неблагоприятных последствий в отношении лечения и ухода при таком подходе. Здесь мы обобщаем предпосылки и последствия этих реакций коллег.

В конце 2016 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) перенесла категории деменции (вопреки традиционному расположению в МКБ-10 – F00-F03) из главы 06 в главу 08 проекта МКБ-11. На этом этапе, последовавшем за предложением Консультативной группы по вопросам неврологии, протестные замечания были выдвинуты примерно двумя десятками национальных и международных научных ассоциаций, относящихся, в основном, к областям психиатрии, психологии и другим службам психического здоровья. В начале 2017 г. ВОЗ внесла правки в предшествовавший вариант и перенесла категории деменции в главу 06.

Насколько рациональным был этот перенос? Согласно руководству по применению МКБ-11, принципами «распределения объектов» являются «сохранение структурной и функциональной целостности» классификации и «сохранение согласованности с предыдущими версиями». Классификация должна изменяться только при наличии «сильного обоснования», а категории должны оставаться на «привычном месте» в тех случаях, когда они «могут быть расположены в двух и более местах».

Такие нейрокогнитивные расстройства, как деменция, вызванная болезнью Альцгеймера, классифицируются в МКБ-10 в соответствии с системой крестика-звездочки, когда клинические проявления располагаются в главе F (F00*), а этиология – в главе G (G30†). В МКБ-11, соответствуя принципу «привычного места», деменция, обусловленная болезнью Альцгеймера, по-прежнему должна классифицироваться как в главе 06 («расстройства»), когда речь идет о проявлениях, так и в главе 08 («заболевания»), когда речь идет об этиологии, в соответствии с новым посткоординационным шифрованием.

Несмотря на расширение знаний об этиопатогенезе и биомаркерах, деменции обычно диагностируются клинически и классифицируются в соответствии с проявлениями. Предложение перенести их в главу 08 может либо ввести в заблуждение относительно терминологии, либо быть неправильно истолковано ВОЗ, хотя конечная цель классификации субъектов болезни – в первую очередь основываться на этиологии и дисфункции систем, а не только на клинических проявлениях. Вопреки крылатому выражению Griesinger, что «психические заболевания – это болез-

ни мозга», и несмотря на высокую частоту признаний дисфункции мозга и их большую важность, большинство «психических» расстройств нельзя рассматривать только как «мозговые расстройства» или заболевания, в основе которых лежит исключительно патология головного мозга.

Аргументы против перемещения деменций в главу 08 касались административных вопросов ВОЗ (это противоречит совместным рекомендациям консультативных групп в области психического здоровья и неврологии), концептуальных и методологических вопросов (отсутствие доказательств в пользу перемещения; необходимость биопсихосоциального подхода в общей концепции ухода), лечения и оказания услуг (результатом является ограничение доступности медицинской помощи; преимущественная важность нейрофизиологических, а не биомедицинских мероприятий в вопросах терапии и ухода), профессиональных и междисциплинарных вопросов (межнациональные различия в подготовке специалистов, но преимущественно важная роль психиатров в вопросах лечения и ухода; важность сохранения баланса между дисциплинами), экономических вопросов (проблемы с возмещением финансов страховыми компаниями в некоторых странах, которые возникнут, если деменция будет исключена из раздела психических и поведенческих расстройств), психопатологических вопросов (поведенческие симптомы не относятся к «неврологии», но являются основной проблемой пациентов и лиц, осуществляющих уход, и, следовательно, основное внимание акцентируется на их лечении), а также классификационных аналогий в МКБ-11 (например, главы, касающиеся сердечно-сосудистых, инфекционных и эндокринных заболеваний).

По итогам обсуждения ВОЗ вернула деменции к психическим расстройствам в главу 06, что согласуется с МКБ-10 и DSM-5. В нейрокогнитивном разделе главы 08 охватываются только «заболевания», например болезнь Альцгеймера, которая может сопровождаться посткоординационным кодированием «6E00 Деменция, обусловленная болезнью Альцгеймера». По итогам комментариев Японского общества психиатров и неврологов (JSPN), Ассоциации психиатров и психотерапевтов Германии, а также Американской психиатрической ассоциации теперь также имеются варианты посткоординационного кодирования для «6D91 Нейрокогнитивное расстройство легкой степени» (F06.7 в МКБ-10), которое может быть ассоциировано с любым заболеванием в главе 08 или с заболеваниями, классифицированными в других разделах.

Другим предложением JSPN было внедрение спецификаций для поведенческих симптомов, относящихся к диагнозу деменции, поскольку они являются значимыми для пациентов и лиц, осуществляющих уход. Оно было реализовано ВОЗ в рамках «6E20 Поведенческие или психологические нарушения при деменции».

В заключение необходимо добавить, что мы стали свидетелями успешных результатов всемирного интерактивного процесса по классификации нейрокогнитивных расстройств с учетом их клинической значимости², прошедшего при участии ВОЗ. Чтобы не отстать от постоянно развивающейся науки, МКБ-11 будет нуждаться в адаптации: например, считаться с прогрессом в области доклинической классификации деменции, вызванной болезнью Альцгеймера, и диагностики, основанной на биомаркерах³.

Позиции, выражаемые в этом письме, являются авторскими и не представляют официальную политику или позицию ВОЗ.

Wolfgang Gaebel^{1,2}, Frank Jessen^{3,4}, Shigenobu Kanba^{5,6}

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany; ²WHO Collaborating Centre on Quality Assurance and Empowerment in Mental Health, Düsseldorf, Germany; ³Department of

Psychiatry, Medical Faculty, University of Cologne, Cologne, Germany; ⁴German Center for Neurodegenerative Diseases, Bonn, Germany; ⁵Department of Neuropsychiatry, Kyushu University, Fukuoka, Japan; ⁶Japanese Society of Psychiatry and Neurology, Tokyo, Japan

Перевод: Кацубо Е.М. (Ростов-на-Дону)

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

(World Psychiatry 2018;17(2):229-230)

Библиография

1. Griesinger W. Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Ärzte und Studierende, Vol.1. Stuttgart: Krabbe, 1845.
2. Reed GM. Prof Psychol Res Pr 2010;41:457-64.
3. Dubois B, Hampel H, Feldman HH et al. Alzheimers Dement 2016;12:292-323.

DOI:10.1002/wps.20534

Цифровые технологии в области психического здоровья: уроки разработки приложения «Actissist» и результаты исследования

Серьезным проблемам в области психического здоровья зачастую свойственны рецидивы, в то время как своевременный доступ к медицинской помощи остается затрудненным¹. В рамках существующих систем здравоохранения оказание помощи путем назначения встреч с врачом по записи может привести к тому, что ранние признаки обострения заболевания будут упущены из виду или замечены слишком поздно. С учетом необходимости новаторских, быстрых и эффективных решений проблем улучшения своевременности и качества оказания помощи во всем мире разрабатываются цифровые технологии².

Основываясь на когнитивной модели психоза, после продолжительного периода совместного обсуждения с пациентами и другими причастными лицами, мы разработали Actissist³, приложение для смартфонов, нацеленное на выявление симптомов на ранних этапах развития психоза. Actissist использует диалоги с вопросами и ответами с разветвленным дизайном и предоставляет пользователям обратную связь, анализируя их когнитивные функции и поведение на основании информации, которая была введена в приложение. Приложение также содержит меню мультимедийных опций (например, ссылки на внешние сайты, сообщения о пациентках, сеансы релаксации), предназначенных для дополнения и получения обратной связи.

Для доказательства эффективности данной концепции в рамках простого слепого рандомизированного контролируемого исследования 36 пациентов с первым психотическим эпизодом были распределены случайным образом в две группы. Первая группа (n=24) использовала Actissist и получала стандартное лечение, пациенты второй группы (n=12) пользовались приложением для мониторинга симптомов ClinTouch⁴ и получали стандартное лечение в течение 12 недель. На 12-й и 22-й неделе экспертами проводилась «ослепленная» оценка состояния. Пациенты набирались в исследование в течение 7 месяцев в нескольких центрах по лечению первого психотического эпизода на северо-западе Англии.

В исследовании приняли участие почти две трети (36/59; 64,4%) упомянутых выше лиц. Мы обнаружили, что Actissist оказался простым в использовании (75% участников использовали его по крайней мере один раз в день в течение 12-недельного периода, 97% участников прошли исследова-

ние до конца), приемлемым для пациентов (90% участников заявили, что будут рекомендовать Actissist другим пользователям с аналогичными проблемами) и безопасным (не было выявлено никаких серьезных побочных эффектов, связанных с исследованием). Спустя 12 недель лучший эффект от лечения отмечался в группе, использовавшей Actissist, при этом размер стандартного D-эффекта Коэна для суммарного балла по PANSS составил 20,85 (95% ДИ 21,44–20,25) и 20,65 (95% ДИ 21,28–20,02) для суммарного балла по шкале депрессии Калгари при шизофрении.

Следующим этапом является тестирование Actissist в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) с более крупными выборками. Однако в настоящее время существует несколько значимых трудностей как для проведения стандартных РКИ в этой области, так и при внедрении цифровых технологий в повседневную медицинскую практику.

В рамках РКИ изучаемый вид вмешательства является «фиксированным» на момент начала исследования, и его изменения не допускаются в период проведения исследования. Для многих исследуемых препаратов или комплексных вмешательств такой подход разумен. Однако он весьма проблематичен для компьютерных программ из-за высоких темпов развития технологий. «Фиксация» цифровой технологии на начальном этапе может привести к тому, что она окажется устаревшей к моменту получения результатов исследований. Одним из возможных решений этой проблемы могут быть дополнительные обновления, предназначенные для систематической и эффективной оптимизации программы⁵.

Кроме того, успех цифровых технологий определяется не только спросом у пациентов, в конечном итоге он будет определяться и пациентами, и персоналом, так как и те, и другие являются ключевыми конечными пользователями. Мы обнаружили, что специалисты в области психического здоровья и пациенты часто выражают обеспокоенность по поводу безопасности данных и риска их утечки при обработке данной информации⁶. Тем не менее, согласно утверждениям авторитетных и надежных организаций, пациенты признают ценность компьютерных технологий в повышении доступности медицинских услуг и воспринимают такой подход не только как стигматизирующий, но и как способствующий получению качественной медицинской помощи. Возможно, самое главное состоит в том, что пациенты

рассматривают использование цифровых технологий с позиций расширения прав и возможностей, предоставления им значимого выбора и возможности активного контроля за своим здоровьем.

Однако отношение медицинского персонала является потенциально серьезным препятствием для внедрения цифровых технологий⁶. В нашей работе сотрудники часто высказывали мнение, что лучше было бы потратить ресурсы на обучение специалистов, чем на развитие технологий. Обработка постоянного потока данных от пациентов иногда воспринималась как чрезмерная нагрузка в дополнение к уже имеющимся профессиональным обязанностям. Если не учитывать проблемы, связанные с реализацией и внедрением цифровых технологий на ранних этапах разработки, маловероятно, что такой подход будет распространенным вне исследований, в условиях оказания реальной медицинской помощи.

Более того, отсутствует четкий набор стратегий, касающихся более активного вовлечения пациентов в процесс разработки цифровых инноваций, а также привлечения заинтересованных сторон к услугам с цифровой поддержкой. Чтобы помочь их внедрению, необходимо проведение большего числа исследований во всем мире для понимания взглядов пациентов и заинтересованных сторон на использование электронных систем в здравоохранении. При разработке Actissist³ мы достигли этого, проводя ежеквартальные встречи с экспертной справочной группой, включавшей представителей пациентов и других заинтересованных сторон, которые активно участвовали во всех аспектах совершенствования дизайна исследования и разработки приложения. Мы также проводили обширную работу с пациентами и другими заинтересованными сторонами до начала клинического исследования и вплоть до выхода из исследования и периода последующего наблюдения.

Наконец, с глобальной точки зрения, необходимо устранить вероятность исключения лиц с низким доходом, которые не могут получить доступ к технологиям, необходимым для использования цифровых инструментов здравоохранения. Расходы на электронные технологии, имеющие доказательную базу, должны оплачиваться не пациентами, а покрываться из бюджета здравоохранения. Возможны проблемы с персоналом, использующим цифровые технологии в системе здравоохранения. В нашем исследовании сотрудники часто высказывали озабоченность по поводу своей способности использовать технологии и отсутствие

уверенности в способности служб здравоохранения успешно внедрять компьютерные программы, подчеркивая необходимость проведения обучения и обеспечения поддержки для всех лиц, пользующихся услугами в области психического здоровья, а также тех, кто предоставляет эти услуги⁶.

Одним из основных вопросов, требующих внимания, является отсутствие теоретически разработанной базы для приложений, выпускаемых для нужд здравоохранения. Благодаря теоретическим разработкам и инновациям мы совершенствуем нашу сферу.

Каждая из задач, изложенных выше, требует проведения исследований, не только учитывающих методы оценки эффективности цифровых технологий, но и опирающихся на принципы науки о внедрении. В совокупности эти проблемы определяют приоритетную программу исследований цифровых технологий в области психического здоровья. Это многообещающее направление может достичь значительного прогресса только при мультидисциплинарном подходе.

Sandra Bucci¹, Shon Lewis¹, John Ainsworth², Gillian Haddock¹, Matthew Machin², Katherine Berry¹, Natalie Berry¹, Dawn Edge¹, Richard Emsley³

¹Division of Psychology and Mental Health, School of Health Sciences, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Manchester, UK; ²Division of Informatics Imaging and Data Sciences, University of Manchester and Health eResearch Centre, Farr Institute for Health Informatics Research, University of Manchester, Manchester, UK; ³Division of Population Health, Health Services Research and Primary Care, University of Manchester, Manchester, UK

Перевод: Павлова-Воинкова Е.Е. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Рукавишников Г.В. (Санкт-Петербург)

(World Psychiatry 2018;17(2):230-231)

Библиография

1. Murdoch C, Kendall T. Implementing the five year forward view for mental health. Redditch: NHS England, 2016.
2. Bhugra D, Tasman A, Pathare S et al. Lancet Psychiatry 2017;4:775-818.
3. Bucci S, Barrowclough C, Ainsworth J et al. Schizophr Bull (in press).
4. Palmier-Claus J, Ainsworth J, Machin M et al. BMC Psychiatry 2012;12:172.
5. Collins LM, Nahum-Shani I, Almirall D. Clin Trials 2014;11:426-34.
6. Berry N, Bucci S, Lobban F. JMIR Mental Health 2017;4:e52.

DOI:10.1002/wps.20535

Переосмысление прогресса и проблем психиатрической помощи в Китае

Быстрое социально-экономическое развитие и проведение широкомасштабной реформы общественного здравоохранения в Китае привели к значительным изменениям в службе психического здоровья, как обсуждалось ранее^{1,2}. Однако на данный момент актуальна обновленная информация о последних достижениях и задачах.

По разным причинам Китай столкнулся со значительным дефицитом ресурсов в психиатрической службе в последние десятилетия. Например, в 2004 г. лицензированных психиатров и ординаторов, проходящих обучение по специальности «психиатрия», было только 16 103 (1,24 на 100 тыс. населения), 24 793 медсестры, работающих в сфере психиатрии (1,91 на 100 тыс. человек), и 557 психиатрических больниц с 129 314 психиатрическими койками (9,95 на 100 тыс. человек) по всей стране¹. Благодаря укреплению системы охраны психического здоровья и системы образования на национальном уровне к 2015 г. психиатров и ординаторов, проходящих

обучение по специальности «психиатрия», насчитывалось 27 733 (2,02 на 100 тыс. населения), 57 591 медсестра (4,19 на 100 тыс. человек) и 2936 психиатрических учреждений с примерно 433 тыс. психиатрических коек (31,5 на 100 тыс.)³. Для сравнения, на основе данных «Атласа психического здоровья» Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)⁴, количество психиатров в 2014 г. составляло 0,3 на 100 тыс. населения в Индии, 0,87 на 100 тыс. в Таиланде и 20,1 на 100 тыс. в Японии.

Несмотря на увеличение числа специалистов в сфере психического здоровья в Китае, потребность в персонале все еще сохраняется. Следует учесть, что основные медицинские ресурсы расположены в городских психиатрических больницах, что делает услуги менее доступными для по меньшей мере половины из 1,39 млрд населения Китая, проживающей в сельской местности. Более того, нехватка квалифицированных специалистов в области психического здоровья на

местах (участках), что характерно для многих городских районов даже сегодня, остается серьезной проблемой.

Для эффективного оказания помощи миллионам пациентов с тяжелыми психическими расстройствами в 2004 г. была инициирована национальная программа, ориентированная на потребности местного населения, получившая название «Программа оказания помощи и лечения тяжелых психических болезней с субсидией от центрального правительства», или «Программа 686». Мы участвовали в процессе разработки данной программы и обучения ей. Программа объединяет ресурсы больничных служб, систем обслуживания, ориентированных на потребности местного населения (по участковому принципу), местные комитеты и полицию для предоставления комплексных услуг по мониторингу, лечению, реабилитации и профилактике. Программа сделала приоритетными пациентов с психическими расстройствами и относительно высоким риском агрессивного поведения, а именно: с шизофренией, шизоаффективным расстройством, параноидным психозом, биполярным расстройством, эпилепсией и умственной отсталостью, связанной с психическими расстройствами. Начиная с 2004 г. и до настоящего времени центральные и местные органы власти инвестировали в эту программу 2,24 млрд юаней (325 млн долларов США). К 2015 г. в 2774 районах/округах в 31 провинциях, муниципалитетах и автономных округах было зарегистрировано в общей сложности 5,4 млн пациентов с тяжелыми психическими болезнями (из которых около трех четвертей пациентов – с диагнозом шизофрения). Из зарегистрированных пациентов 88,7% регулярно пользовались медицинскими услугами и получали последующее наблюдение³. Несмотря на такие значимые цифры, возможность включить в программу постоянного наблюдения и предоставить необходимое лечение сравнительно ограничена, учитывая, что в обществе насчитывается 173 млн китайцев, страдающих психическими расстройствами⁵. В связи с этим, чтобы сократить подобный разрыв в возможностях лечения нуждающихся, необходимо увеличить масштаб предоставления соответствующих услуг.

Исчерпывающие эпидемиологические данные важны для стратегии информирования и развития сферы услуг при решении проблемы лечения в Китае. По инициативе Министерства здравоохранения при поддержке ВОЗ в 1982 и 1993 гг. были проведены два начальных широкомасштабных психиатрических исследования. В период с июля 2013 г. по март 2015 г. было проведено первое национальное исследование психического здоровья с участием 28 140 респондентов в 31 провинциях, муниципалитетах и автономных округах Китая⁶. Предварительные выводы были опубликованы Комиссией национального здоровья и планирования семьи (National Health and Family Planning Commission) 7 апреля 2017 г. Они включали распространенность аффективных расстройств, депрессивных и тревожных расстройств, составлявших 4,06; 3,59 и 4,98% соответственно³.

Однако в Китае по-прежнему отсутствуют эпидемиологические данные об особых группах населения: рабочих-иммигрантах, детях, подростках и пожилых людях. Кроме того, по-прежнему малодоступна достоверная информация о состоянии здоровья и характеристиках психических расстройств: тяжести болезни, продолжительности и степени инвалидизации, а также связанных с ними соматических заболеваний.

Население Китая быстро стареет, что в основном связано с увеличением продолжительности жизни, а также политикой одного ребенка на одну семью, которая была учреждена в течение 35 лет. В 2000 г. только 7% китайского населения были старше 65 лет, но ожидается, что к 2050 г. этот показатель достигнет 23%⁷. Из-за политики одного ребенка на одну семью доля семей, проживающих без детей (empty nest family) в Китае выросла до 25% среди всех пожилых семей в 2003 г., прогнозируемое увеличение к 2030 г. достигнет 90%⁸. Изме-

нение структуры семьи может оказать существенное влияние на доступность социальной помощи и финансовой независимости, а также на психическое здоровье пожилых людей.

В настоящее время имеющихся гериатрических психиатрических услуг недостаточно, а общие службы охраны психического здоровья и даже рекомендации по лечению или модели вмешательства для пожилых людей слабо развиты в Китае. Таким образом, бремя заботы может в конечном итоге падать на оказывающих заботу членов семьи. Как следствие, многие члены семьи могут испытывать психологические проблемы, качество жизни снизится, возможности трудоустройства станут более ограниченными.

Защита прав психиатрических пациентов в Китае является важной задачей⁹. Следует отметить, что Национальный закон о психическом здоровье окончательно вступил в силу 1 мая 2013 г. Он обеспечивает правовые рамки для защиты прав психиатрических пациентов для получения достойного и необходимого лечения. Согласно одному из исследований, распространенность физического ограничения у психиатрических пациентов в Китае снизилась после внедрения закона с 30,7 до 22,4%¹⁰. Психиатрические пациенты и/или их семьи имеют право подать заявку на независимую медицинскую оценку третьей стороной, если дело касается принудительного лечения⁹. Однако на практике оценку квалифицированным независимым специалистом получить достаточно тяжело и возможно только в крупных городах.

Таким образом, из-за быстрого экономического роста и изменений социальной структуры Китай по-прежнему сталкивается с огромными проблемами в области психического здоровья. Хотя законодательство Китая в области психического здоровья является важной частью реформы общественного здравоохранения, эффективное внедрение высококачественных услуг потребует постоянных инвестиций в психиатрическую помощь, необходимую местному населению. Устранение проблемы доступности лечения и содействие интеграции общества требуют достаточного количества рабочих кадров, а также инновационных моделей обслуживания. Таким образом, правительство создает условия для удвоения числа психиатров к 2020 г. и продвижения цифровых подходов в области охраны психического здоровья.

Yu-Tao Xiang^{1,2}, Chee H. Ng³, Xin Yu⁴, Gang Wang²

¹Faculty of Health Sciences, University of Macau, Macao SAR, China; ²National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing, China; ³Department of Psychiatry, University of Melbourne, Melbourne, Australia; ⁴Peking University Institute of Mental Health, Beijing, China

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

Редактура: к.м.н. Потанин С.С. (Москва)

(World Psychiatry 2018;17(2):231-232)

Библиография

1. Liu J, Ma H, He YL et al. World Psychiatry 2011;10:210-6.
2. Xiang YT, Yu X, Sartorius N et al. Lancet 2012;380:1715-6.
3. National Health and Family Planning Commission of China. News conference, April 7, 2017. www.nhfdc.gov.cn
4. World Health Organization. Mental health atlas – 2014 country profiles. Geneva: World Health Organization, 2015.
5. Phillips MR, Zhang J, Shi Q et al. Lancet 2009;373:2041-53.
6. Liu Z, Huang Y, Lv P et al. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2016;51:1547-57.
7. Chu L-W, Chi I. J Am Med Dir Assoc 2008;9:237-43.
8. Xie LQ, Zhang JP, Peng F et al. Arch Gerontol Geriatr 2010;50:24-9.
9. Xiang YT, Yu X, Ungvari GS et al. Lancet 2012;379:780-2.
10. An FR, Sha S, Zhang QE et al. Psychiatry Res 2016;241:154-8.

DOI:10.1002/wps.20500

Психотический опыт как независимый фактор риска стенокардии в 48 странах с низким и средним уровнем дохода

Известно, что продолжительность жизни людей, страдающих шизофренией, на 10–20 лет меньше, чем в общей популяции¹, что в значительной степени объясняется более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)².

Существуют некоторые данные, свидетельствующие о том, что люди, которые перенесли психотический опыт (ПО), не удовлетворяющий полностью клиническим критериям диагностики психоза, также подвержены более высокому риску преждевременной смерти (разница с общей популяцией – 5 лет)³, что тоже можно объяснить более высокой вероятностью развития ССЗ^{4,5}. Помимо этого, появляется все больше доказательств того, что ПО, как и шизофрения, связан с саморазрушительным поведением и безответственным отношением к своему здоровью, диабетом и проблемами с психическим здоровьем, причем каждый из этих факторов может увеличивать риск ССЗ⁵.

ПО – распространенное явление среди населения в целом (распространенность на протяжении жизни оценивается в 7,2%⁶), которое характеризуется более ранним началом в сравнении с другими известными факторами риска ССЗ. Таким образом, если эпидемиологические данные показывают, что ПО коррелирует с клинически значимым повышением коэффициента риска развития ССЗ и эта корреляция есть у молодых людей, не подверженных другим вредным факторам, то ПО может представлять собой важный фактор риска развития ССЗ – ведущей причины смерти во всем мире. Целью настоящего исследования было изучение связи между ПО и стенокардией и факторов, влияющих на нее.

Мы проанализировали перекрестные данные из 48 стран с низким и средним уровнем дохода, которые участвовали во Всемирных исследованиях в области здравоохранения⁷. Для отбора лиц, достигших 18 лет, использовалась многоступенчатая кластерная выборка. Наличие стенокардии считалось достоверным в случае наличия ранее поставленного диагноза и/или положительного результата в опроснике Роуза (Rose) для выявления больных стенокардией (Rose Angina Questionnaire) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Участникам задавались вопросы, касающиеся психотических симптомов (бредовое настроение, бред отношения и persecutory бред, бред воздействия, галлюцинации), взятые из комплексного международного диагностического интервью ВОЗ (CIDI) 3.0. Наличие ПО считалось достоверным при выявлении хотя бы одного психотического симптома.

Потенциальные опосредованные факторы в нашем исследовании: предшествующий недельный запой, курение на момент исследования, низкая физическая активность (<150 минут средней/сильной физической активности в неделю), недостаточное потребление фруктов и овощей (менее двух порций фруктов или менее трех порций овощей в день), диабет (со слов пациента), ожирение (определяемое по индексу массы тела 30 кг/м², рассчитанному на основе данных о массе тела и росте со слов пациента), депрессия (диагностированная в рамках DSM-IV в течение жизни или в течение последних 12 месяцев на основе CIDI), употребление антипсихотиков (последние 2 недели) и наличие сильного стресса, проблем со сном, тревогой в последний месяц (30 дней). Социально-демографические переменные включали пол, возраст, образование, уровень благосостояния и условия проживания (городские/сельские).

Для статистического анализа использовалась Stata 14.1. Для оценки взаимосвязи ПО (причины) и стенокардии (следствия) был проведен многовариантный логистический регрессионный анализ. Проводился анализ с использованием общих и стратифицированных по странам, возрасту и полу данных. Мы применяли метод анализа опосредованного фактора (mediation analysis) со сравнением knb (Karlson Holm Breen) в Stata. Данный метод разделяет суммарное влияние переменных на прямые и косвенные факторы влияния и позволяет вычислять долю опосредованного фактора.

Каждый потенциальный опосредованный фактор включался в модель отдельно. Все регрессионные модели применялись с поправкой на возраст, пол, образование, материальную обеспеченность, условия жизни и страну. Следует учитывать удельный вес каждого опосредованного фактора в этом комплексном итоговом плане исследования. Уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$.

Средний возраст в конечной выборке ($n=224\ 842$) составил $38,36 \pm 16,0$ года, причем 49,3% – это мужчины. В целом, ПО был связан с в 2,29 раза большим [95% доверительный интервал (ДИ) 2,13–2,47] риском стенокардии после поправки на возраст, пол, образование, материальную обеспеченность, условия жизни и страну, наличие. Аналогичные корреляции наблюдались среди мужчин [отношение шансов (ОШ) 52,45; 95% ДИ 2,16–2,88] и женщин (ОШ 52,20; 95% ДИ 2,00–2,42). Корреляция была наибольшей в младшей возрастной группе: ОШ 52,59 (95% ДИ 2,36–2,85) для 18–44 лет; ОШ 52,06 (95% ДИ 1,80–2,37) для 45–64 лет; ОШ 51,62 (95% ДИ 1,31–2,01) для 65 лет и старше. ОШ составляло >1 во всех странах, причем существенная связь наблюдалась во всех странах, кроме пяти (диапазон отношения шансов: от 1,24 для Украины до 10,85 для Мьянмы).

Метод анализа опосредованного фактора (mediation analysis) показал, что депрессия, тревога, сильный стресс и проблемы со сном объясняют соответственно 20,6; 11,4; 10,1 и 9,5% связи ПО со стенокардией (суммарно 33,0%). Диабет (1,7%) и потребление алкоголя (0,8%) объясняют небольшую долю такой связи. Курение, физическая активность, потребление фруктов/овощей, ожирение и использование антипсихотиков не были значимыми опосредованными факторами. Связь между ПО и стенокардией продолжала оставаться значительной даже после учета всех одиннадцати потенциальных факторов (ОШ 51,72; 95% ДИ 1,52–1,93).

Значение ПО в качестве клинически эффективного предиктора зависит от его непосредственной связи с ССЗ после учета всех уже известных факторов риска ССЗ. Было обнаружено, что ПО действительно связан с большим риском стенокардии, даже при учете широкого спектра психических, демографических, поведенческих и факторов риска.

Интересным является и то, что наибольший эффект выявлен среди молодых людей и людей среднего возраста, т. е. в период, когда влияние факторов риска ССЗ меньше из-за небольшого срока прожитой жизни. Таким образом, есть убедительные эпидемиологические доказательства того, что скрининг ПО в молодом возрасте может обеспечить нас независимой прогностической информацией о

риске ССЗ в течение жизни, и это может потенциально способствовать профилактике ССЗ, которые будут являться предметом дальнейших междисциплинарных научных исследований.

В частности, проспективные исследования на взрослых людях, подверженных риску сердечно-сосудистых заболеваний, могут быть использованы для определения того, добавляет ли скрининг ПО уникальное прогностическое значение уже существующим рискам. Если это так, то скрининг ПО может стать ценным вкладом в обнаружение риска ССЗ, особенно с учетом раннего появления ПО относительно ССЗ.

Ai Koyanagi^{1,2}, Hans Oh³, Brendon Stubbs⁴⁻⁶, Nicola Veronese^{7,8}, Davy Vancampfort^{9,10}, Josep Maria Haro^{1,2}, Jordan E. DeVylder¹¹

¹Research and Development Unit, Parc Sanitari Sant Joan de Deu, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ²Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigacion Biomedica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid, Spain; ³School of Social Work, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA; ⁴Physiotherapy Department, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ⁵Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology and

Neuroscience, King's College London, London, UK; ⁶Faculty of Health, Social Care and Education, Anglia Ruskin University, Chelmsford, UK; ⁷Neuroscience Institute, National Research Council, Padua, Italy; ⁸Department of Geriatric Care, OrthoGeriatrics and Rehabilitation, E.O. Galliera Hospital, Genoa, Italy; ⁹KU Leuven Department of Rehabilitation Sciences, Leuven, Belgium; ¹⁰University Psychiatric Center KU Leuven, Leuven-Kortenberg, Belgium; ¹¹School of Social Service, Fordham University, New York, NY, USA

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

Редактура: к.м.н. Потанин С.С. (Москва)

(World Psychiatry 2018;17(2):232-234)

Библиография

1. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. World Psychiatry 2017;16:30-40.
2. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. World Psychiatry 2017;16:163-80.
3. Sharifi V, Eaton WW, Wu LT et al. Br J Psychiatry 2015;207:30-6.
4. Oh H, DeVylder J. World Psychiatry 2015;14:101-2.
5. Moreno C, Nuevo R, Chatterji S et al. World Psychiatry 2013;12:251-7.
6. Linscott RJ, van Os J. Psychol Med 2013;43:1133-49.
7. Ustun TB, Chatterji S, Mechbal A et al. In: Murray CJL, Evans DB (eds). Health systems performance assessment: debates, methods and empiricism. Geneva: World Health Organization, 2003:797-808.

DOI:10.1002/wps.20536

Возможности применения методического руководства по самопомощи для снижения психологического дистресса у женщин – эмигранток из Южного Судана в Уганде

Фактические данные подтверждают, что психологические вмешательства, осуществляемые в условиях нехватки ресурсов, для эмигрантов труднодоступны, потому что требуют наличия значительных трудовых ресурсов инструкторов, супервизоров и координаторов^{1,2}. Программа Self-Help Plus (SH+) была разработана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как инструмент, потенциально применимый в данных условиях³.

SH+ – это направленное вмешательство по самопомощи, состоящее из пяти аудиосессий и иллюстрированного руководства по самопомощи³. Оно может быть предоставлено большим группам (от 20 до 30 участников) и облегчено для понимания посредником, прошедшим минимальный тренинг. Его целью является уменьшение психологического дистресса у людей с рядом типичных психических расстройств и подпороговой симптоматикой. Вмешательство основано на подтвержденной и направленной терапии, такой как третья волна когнитивно-поведенческой терапии, и сконцентрирована на увеличении психологической гибкости⁴.

Мы адаптировали SH+ для эмигрантов из Южного Судана и провели рандомизированное контролируемое исследование вмешательства в Северной Уганде в районе проживания беженцев Rhino Camp⁵. Наше внимание в исследовании было сконцентрировано на женщинах, поскольку предыдущие пилотные проекты и адаптация показали необходимость в раздельном оценивании мероприятий у мужчин и женщин. Мы случайным образом распределили одну деревню в SH+ и одну – в усиленный стандартный уход. В каждой деревне мы произвольно выбрали семьи и обследовали говорящих на арабском языке согласившихся женщин (возраст ≥18 лет), до тех пор пока не были идентифицированы 25 отвечающих условиям исследования женщин в каждой деревне.

Мы проводили скрининг на наличие умеренного психологического дистресса, используя методику Kessler 6 (K6; первичный результат, отсечка ≥ 5)⁶. Мы оценивали критерии исключения (высокий риск суицида; наблюдаемые признаки тяжелых психических расстройств; тяжелые когнитивные нарушения), используя структурированные опросники. С подходящими и согласившимися женщинами мы оценили вторичные результаты: инвалидность (WHO Disability Assessment Schedule 2.0 – WHODAS 2.0); самоопределение психосоциальных проблем (Psychological Outcome Profiles instrument – PSYCHLOPS); депрессивные симптомы (Patient Health Questionnaire – PHQ-9); симптомы посттравматического расстройства (PTSD) (PTSD Checklist Civilian – PCL-6); опасное употребление алкоголя (два обзорных вопроса); чувство гнева (shortened explosive anger index); межэтнические отношения (три обзорных вопроса); субъективное благополучие (WHO Wellbeing Index – WHO-5); психологическая гибкость (Acceptance and Action Questionnaire – AAQII). Мы также оценили частоту посещений и использования медицинских услуг, показатель затрат и выявили потенциальные травматические события.

На мастер-классах SH+ помогли четыре женщины, говорящие на арабском диалекте Juba, выходцы из местных селений, не имевшие предварительной подготовки по вопросам психического здоровья. Посредники прошли тренировки с международными экспертами (К.С., Ф.В.) в течение четырех дней, еженедельно проходили супервизию с социальными работниками из Уганды. Расширенная стандартная помощь состояла из одной сессии психообразования, концентрирующей внимание на психологическом дистрессе, проведенной обученным медицинским работником. Сессия включала информацию о том, где получить доступ к службам психического здоровья, предоставляемой организацией-исполнителем, фондом Peter C. Alderman.

Эксперты-оценщики были ослеплены размещением деревень для улучшения оценивания и организации интервью за неделю до и после вмешательства. Все участники предоставили письменное или вербальное информированное согласие. Этические процедуры были одобрены Комитетом по обзору этики ВОЗ, Комиссией по этике исследований Уганды и Национальным комитетом Уганды по науке и технике.

Мы обследовали 50 женщин – всех, кто соответствовал критериям исследования и был согласен. Их средний возраст составлял 29,5±8,5 года, 68% из них состояли в браке. Половина участниц были домохозяйками, 60% не имели школьного образования или закончили начальный уровень средней школы.

Проверка правильности (клинический супервизор посещал 10% сессий) показала, что все части аудиосессий были прочитаны правильно для каждой сессии. Еженедельная супервизия проводилась SH+ координаторами, что обеспечивало контроль и охват отчетами любых побочных эффектов, запросов от участников на дополнительную помощь или проблем, возникающих при запуске курса. Сообщено было только о нескольких проблемах, и супервизия была короткой. Посещаемость была хорошей (90% женщин посетили каждую сессию).

Мы считаем, что наш исследовательский протокол был осуществлен в полной мере. Рандомизация привела к формированию сбалансированных групп на начальном этапе исследования, несмотря на маленькую выборку. Мы не нашли разницы между группами в исходных данных по социально-демографическим характеристикам. После исследования имели место выраженные различия в средних для SH+ программы по всем конечным показателям. Статистически значимыми были K6 ($p < 0,05$) и WHO-5 ($p < 0,001$). При сохранном ослеплении эксперты-оценщики правильно догадались, какие участники были частью программы на случайном уровне (в 50% случаев). Также засорение, по-видимому, не было серьезной проблемой. Никто из участников в контрольной группе не видел SH+ книгу по самопомощи, не посещал семинары и не слышал о SH+ программе. Только две женщины, принимавшие расширенный стандартный уход, были потеряны для последующего наблюдения (отсев – 4%).

В заключение, мы полагаем, что SH+ вмешательство и исследовательский протокол, осуществленные среди эмигрантов из Южного Судана в Уганде, имели впечатляющий результат, связанный с рандомизацией, точностью, приверженностью, загрязнением, ослеплением и чувствительностью к изменениям. Если эффективность программы будет подтверждена в предстоящем полнофункциональном исследовании, SH+ будет представлять собой многообещающее и потенциально масштабное, доказанное вмешательство в психическое здоровье, направленное на решение проблем психологического дистресса у эмигрантов и у других групп населения, пострадавших от бедствий, в период острой нужды.

Wietse A. Tol^{1,2}, Jura Augustinavicius², Kenneth Carswell³, Marx R. Leku¹, Alex Adaku¹, Felicity L. Brown^{4,5}, Claudia Garcia-Moreno³, Peter Ventevogel⁶, Ross G. White⁷, Cary S. Kogan⁸, Richard Bryant⁹, Mark van Ommeren³

¹Peter C. Alderman Foundation, Uganda; ²Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; ³World Health Organization, Geneva, Switzerland; ⁴War Child Holland, Amsterdam, The Netherlands; ⁵Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA; ⁶United Nations High Commissioner for Refugees, Geneva, Switzerland; ⁷University of Liverpool, Liverpool, UK; ⁸University of Ottawa, Ottawa, Canada; ⁹University of New South Wales, Sydney, Australia

Перевод: Проскурина Д.С. (Воронеж)

Редактура: к.м.н. Северова Е.А. (Смоленск)

(World Psychiatry 2018;17(2):234-235)

Библиография

1. Silove D, Ventevogel P, Rees S. World Psychiatry 2017;16:130-9.
2. Tol WA, Barbui C, Bisson J et al. PLoS Med 2014;11:e1001769.
3. Epping-Jordan JE, Harris R, Brown FL et al. World Psychiatry 2016;15:295-6.
4. Hayes SC, Luoma JB, Bond FW et al. Behav Res Ther 2006;44:1-25.
5. Adaku A, Okello J, Lowry B et al. Confl Health 2016;10:18.
6. Prochaska JJ, Sung HY, Max W et al. Int J Methods Psychiatr Res 2012;21:88-97.

DOI:10.1002/wps.20537

Правка

До нашего сведения было доведено, что на стр. 82 статьи «Неравенство распределения доходов и депрессия: систематический обзор, метаанализ взаимосвязей и обзор механизмов» Patel и соавт., опубликованный в июне 2018 г. World Psychiatry, этническая принадлежность участников исследования Fernández-Niño et al. (2014) была неправильно сообщена как «Латиноамериканец», в то время как этническая принадлежность была смешанной, в том числе группа включала в себя лиц коренного происхождения.

Расширение сфер внедрения инноваций в психиатрии: реализация плана развития WPA в 2017–2020 гг.

Перспективу развития мирового сообщества WPA видит в том, чтобы люди жили в условиях, которые способствуют психическому здоровью, и имели свободный доступ к лечению психических заболеваний, сервисным службам, в которых надлежащим образом удовлетворяются профессиональные и этические стандарты, интегрированы принципы общественного здравоохранения и соблюдаются права человека. План развития WPA включает в себя стратегию расширения вклада психиатрии в улучшение психического здоровья людей по всему миру^{1,2}. Он предполагает работу с партнерами для охвата как можно большего числа людей, которые сталкиваются с неблагоприятными жизненными ситуациями, потерями и нуждой.

План развития WPA имеет две области стратегического направления. Первая – это организационная работа, поддерживаемая Исполнительным комитетом а также преданными и увлеченными коллегами. Она имеет цель увеличить возможности психиатрии через ускорение повсеместного внедрения высококачественных подходов и продвижения успешных проектов в научной, образовательной области, развитии служб по охране психического здоровья и пропагандистской деятельности. Вторая – это работа WPA по развитию, которая включает подписанные инициативы на трехлетний период. Они сосредоточены на актуализации вклада психиатрии в удовлетворение потребностей в психическом здоровье детей, молодых женщин и молодых мужчин, живущих в неблагоприятных условиях или в очагах чрезвычайных ситуаций³.

Первым шагом работы по развитию была центральная роль WPA в формировании платформы citiesRISE⁴ и ее успешный запуск в 2017 г. Платформа – это коллективная программа действий, стремящаяся к пропаганде идей WPA и улучшению психического здоровья детей и молодых людей в неблагоприятных условиях. Работа осуществляется в 6 городах, называемых «узлами». Шесть узлов обеспечивают фундамент для более широкого внедрения в других локациях.

WPA работает через эту платформу с многочисленными партнерами, включая Всемирный банк, Интерна-

циональный медицинский корпус (ИМС), Королевский колледж в Лондоне, Гарвардский университет, Канадскую некоммерческую организацию Grand Challenges Canada, местные и национальные общественные и правительственные организации и др. Работа в тесном партнерстве с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) имеет ключевую роль в обмене знаниями и результатами практической деятельности.

WPA и citiesRISE акцентируют внимание на профилактике и раннем лечении психических заболеваний и продвижении идей психического здоровья, так же как и партнерства с инноваторами в развитии и на использовании цифровых технологий в области психического здоровья.

Крупные международные финансирующие организации обязались поддерживать развитие платформы citiesRISE и осуществлять некоторые проекты Плана развития WPA, начиная с подписания инициативы: «Альянс за меры в области психического здоровья в чрезвычайных ситуациях, военных конфликтах и неблагоприятных жизненных ситуациях» (далее – Альянс).

Вторым шагом в работе, направленным на развитие, был созыв рабочего совещания WPA в Мадриде в марте 2018 г., на котором сотрудничество с citiesRISE принял и поддержал Фонд Juan Jose Lopez-Ibor. Фонд сыграл роль катализатора в развитии инициативы Альянса. Эта роль будет расширяться по мере развития работы на глобальном уровне.

В ходе рабочего совещания мы определили, что инициативы Альянса WPA будут действовать через платформу citiesRISE как центральную программу Плана развития WPA в 2017–2020 гг. У Плана есть начальный отчетный период – 2 года. Существует также приглашение от группы citiesRISE создать совместный шестилетний план работы на этой платформе.

Работа начнется в Боготе (Колумбия) и Ченнаи (Индия), двух узловых городах citiesRISE. Ожидается, что эта инициатива распространится в течение трехлетнего периода на два других города в сети citiesRISE в Африке и в США. Поддержка будет осуществляться через платформу city-

esRISE, WPA и Фонд Juan Jose Lopez-Ibor.

Инициатива Альянса начнется с создания коалиции специалистов в области охраны психического здоровья в Боготе и Ченнаи. Она будет основываться на предшествующем опыте работы с WPA⁵ и существующей практической деятельности⁶ по развитию и реализации программы наращивания потенциала, что будет поддерживать и подкреплять готовность психиатров и других специалистов, работающих в области охраны психического здоровья, реагировать в чрезвычайных ситуациях, в условиях военных конфликтов и неблагоприятных жизненных ситуациях. Работа в Боготе будет направлена на нужды людей, которых затронуло вынужденное переселение, такие как неопределенность, небезопасность, нищета и физические последствия чрезвычайных ситуаций и конфликтов. Работа в Ченнаи предполагает акцентировать внимание на молодых женщинах и мужчинах, живущих в трущобах и внешне сходных условиях. В каждом случае местный коллектив рабочей группы, включающий молодых людей, экспертов и исследователей, будет работать с WPA и исследовательскими партнерами во всем мире для оптимизации выбора, реализации и профессиональной экспертизы инициатив.

Большое число людей в мире подвергаются воздействию экстремальных стрессовых факторов. Поддержка связей между людьми внутри сообщества может повысить выносливость и смягчить психологический ответ от чрезвычайных ситуаций⁷. Однако восстановление психического здоровья и решение психосоциальных проблем сообщества нуждаются во вмешательстве и поддержке⁸. Задача сегодняшнего дня – это проанализировать и усовершенствовать программы и эффективную практику в области укрепления психического здоровья в чрезвычайных ситуациях. Не менее важно добавить дифференцированный ответ, касающийся потребностей людей с психическими расстройствами. Психиатры играют жизненно важную роль в этом ответе как защитники, координаторы, тренеры и клиницисты.

Инициатива Альянса направлена на поддержку психиатров в работе с

партнерами для осуществления их роли в очагах чрезвычайных ситуаций и, аналогично, в других бедственных ситуациях, таких как жизнь в трущобах, с акцентом внимания на правах человека и культурной компетенции. Альянс много внимания уделяет тренировке своих соратников, смежных клиницистов и общественных работников в соответствующих странах и регионах. Кроме того, Альянс поддерживает развитие новых и существующих общественных служб в инновационных и направленных на сообщество интервенциях. Работа будет согласована с международными протоколами в области психического здоровья и психосоциальной поддержки при гуманитарных катастрофах⁹.

Мы прогнозируем, что работа с партнерами, включая Международный медицинский корпус и ВОЗ, адаптирует ресурсы, методические рекомендации и протоколы, которые станут длительным источником поддержки для инициативы в регионах проведения и, в конечном итоге, повсеместно. Инициатива будет включать поддержку и развитие новых, а также существующих общественно направленных служб. Ее целью будет продемонстрировать и распространить передовые практики в работе психиатров, оказывающих соответствующую поддержку в зоне конфликтов, чрезвычайных ситуаций и бедствий.

Инициатива Альянса – это первый пример работы, которая будет реализовываться через WPA – citiesRISE

платформу. В 2018–2019 гг. мы будем работать в направлении по включению в План развития WPA других инициатив, которые акцентируют внимание на потребностях в области психического здоровья людей во время чрезвычайных ситуаций. Эти инициативы включают: предупреждение суицидов; акцент на потребностях молодых женщин и молодых мужчин с низким доходом, находящихся в чрезвычайных ситуациях; поддержку прав человека и качественный уход в ведомственных и иных учреждениях ухода в области психического здоровья. Планируется дальнейшее развитие проектов по наращиванию потенциала взаимодействия с обществами в области психического здоровья и поставщиками первичных медицинских услуг в сотрудничестве с другими организациями. Будет сохраняться в фокусе внимания непрерывная работа по обмену и распространению примеров передовых практик между практикующими специалистами, потребителями услуг и лицами, осуществляющими уход¹⁰.

Работа, которую мы начинаем, крайне необходима для мирового сообщества, в котором уровень угроз психическому здоровью и благополучию людей в бедственных ситуациях остается высоким. Многие организации уже длительное время работают над решением глобальных проблем в области психического здоровья, что также вызывает интерес WPA. Работая вместе и выбирая лучший путь,

способствующий развитию этих усилий, мы начали использовать новые ресурсы для служения нашим коллективным целям. Мы приветствуем растущее участие всех подразделений WPA и других наших партнеров в пространстве и увеличении этих усилий в течение следующих шести месяцев и последующих лет.

Helen Herrman

President, World Psychiatric Association

Перевод: Проскурина Д.С. (Воронеж)

Редактура: к.м.н Северова Е.А. (Смоленск)

(World Psychiatry 2018;17(2):236-237)

Библиография

1. Herrman H. World Psychiatry 2017;15:190-1.
2. World Psychiatric Association. Action Plan, 2017-20. www.wpanet.org
3. Herrman H. World Psychiatry 2016;15:190-1.
4. citiesRISE. <http://cities-rise.org/>
5. Maj M. World Psychiatry 2009;8:129-30.
6. International Medical Corps. <https://internationalmedicalcorps.org>
7. Greenberg N, Wessely S. World Psychiatry 2017;16:249-50.
8. Ventevogel P, van Ommeren M, Schilperoord M et al. Bull World Health Organ 2015;93:666.
9. Inter-Agency Standing Committee. IASC Guidelines on Mental Health and Psychosocial Support in Emergency Settings. http://www.who.int/mental_health
10. Wallcraft J, Amering M, Freidin J et al. World Psychiatry 2011;10:229-36.

DOI:10.1002/wps.20545

Заявление ВПА о позиции по запрету участия психиатров в допросе задержанных лиц

Хотя пытки являются незаконными, что предусмотрено рядом известных конвенций и договоров, и, таким образом, подвергаются международному преследованию, психиатры иногда оказываются вовлеченными в ситуации, связанные с жестоким обращением и пытками, которые также являются этически неприемлемыми независимо от обстоятельств.

Целью изложения этой позиции является предоставление этических рекомендаций для случаев в практике, когда психиатрам запрещается принимать в них участие и они должны воздерживаться от любой процедуры, связанной с допросом задержанного. Исключением является конкретный случай оценки ответственности, когда лицо подвергается или было подвергнуто жестокому обращению или пыткам, и такие события и возможные

последствия должны быть задокументированы. Заявление является результатом двухлетнего процесса консультаций между ключевыми заинтересованными сторонами и членами ВПА, включая круглый стол в Кейптауне^{1,2} (ноябрь 2016 г.), и было одобрено Генеральной ассамблеей ВПА в октябре 2017 г.

- Мадридская декларация устанавливает этические нормы для психиатрической практики. В статье 2 раздела «Особые ситуации» говорится: «Психиатры не должны участвовать в каких-либо процессах психических или физических пыток, даже если власти пытаются заставить их принимать участие в таких действиях».
- ВПА подтверждает свою позицию, согласно которой психиатры ни при каких обстоятельствах не должны участвовать в совершении пыток в

отношении какого-либо лица или иным образом оказывать помощь или содействие в этом. Психиатры, которым стало известно о том, что пытки имели место, применяются или планируются, должны незамедлительно сообщать об этом лицу или лицам, которые в состоянии принять меры по исправлению положения.

- Каждый человек, находящийся в военном или гражданском заключении, имеет право на соответствующую медицинскую помощь. Отказ заключенному в надлежащем медицинском обслуживании может рассматриваться как жестокое обращение или пытка, когда это преднамеренно делается государственными служащими в соответствии с одной из целей, изложенных в Конвенции Организации Объединенных Наций против пыток и других жестоких,

бесчеловечных или унижающих достоинство видов обращения и наказания³.

- Психиатры, работающие в местах лишения свободы по любому виду контракта, будь то частный или государственный, обязаны действовать в интересах задержанных и не наносить вреда. Поэтому они не должны участвовать или каким-либо образом оказывать помощь, прямо или косвенно, открыто или тайно, в допросе любого лица, лишённого свободы, от имени военных, гражданских силовых структур или правоохранительных органов, а также участвовать в любом другом профессиональном вмешательстве, которое будет считаться принудительным и против интересов задержанного.
- «Допрос» означает попытку получить от лица, лишённого свободы, информацию, которая не предназначена для терапевтической пользы этого лица. Речь идет о преднамеренной попытке получить информацию с целью инкриминировать что-либо задержанному, установить личность, или инкриминировать другим лицам, или иным образом получить информацию, которая может представлять ценность для тех, кто контролирует задержанного. Это может предусматривать создание условий, направленных на подрыв самоидентификации задержанного или нарушение его или ее автономии, самоопределения или воли, включая, помимо прочего, оскорбление, унижение или наказание.
- Это не включает беседу или другие контакты с лицом, лишённым свобо-

ды, которые были надлежащим образом санкционированы судом или адвокатом задержанного, либо медицинском собеседовании, которое проводится в рамках терапевтического или судебно-медицинского процесса по требованию или с надлежащего осознанного согласия лица, лишённого свободы.

- Запрос, публикация или передача медицинских записей либо клинических данных, а также предоставление доступа к клиническим документам для целей допроса являются нарушением профессиональной этики.
- Участие включает в себя (но не ограничивается им) вмешательство в окружающую среду, в которой заключен человек, консультирование по способам приведения в замешательство или ослабления человека для воздействия против его или ее воли, проведение психологического или медицинского освидетельствования для подтверждения состояния здоровья заключенных или задержанных лиц для допроса, присутствие в комнате для допросов, предложение стратегии, предложение вопросов, оказание консультационной помощи властям по использованию специфических приемов допроса с конкретным задержанным.
- Психиатры могут обеспечивать подготовку военных или гражданских лиц следственных или правоохранительных органов по надлежащему уходу за задержанными, корректным методам когнитивной беседы, распознаванию лиц с психическими заболеваниями и способам реагирования, возможным неблагоприятным меди-

цинским и психологическим последствиям методов и условий допроса, а также в других областях в пределах их профессиональной компетенции, которые не приведут к нанесению вреда физическому или психологическому здоровью и благополучию человека.

Многие режимы во всем мире оказывают давление на медицинскую профессию. Если читатель считает, что это его/ее случай или желает связаться с Секцией ВПА по психологическим последствиям пыток и преследований, то можно обратиться по соответствующему адресу электронной почты (pauperez@arrakis.es).

Pau Perez-Sales^{1,2}, Joost Jan den Otter¹, Lilla Hardi^{1,3}, Thomas Wenzel^{1,4}, Gabriel Diaconu^{1,5}, Graciela Corsi^{1,6}, Marianne Kastrup^{1,7}

¹WPA Section on Psychological Consequences of Torture and Persecution; ²SiR(a) Centre, Madrid, Spain; ³Cordelia Foundation, Budapest, Hungary; ⁴Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁵Medlife Memorial Hospital, Bucharest, Romania; ⁶Latif Clinics, Shfar'am, Israel; ⁷Copenhagen, Denmark

Перевод: Колесников Д.А. (Луганск)
Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)
(World Psychiatry 2018;17(2):237-238)

Библиография

1. Milles S. Torture J 2017;27:86-7.
2. Soldz S. Torture J 2017;27:88-9.
3. United Nations. Convention against torture and other cruel, inhuman or degrading treatment or punishment. New York: United Nations, 1984.
DOI:10.1002/wps.20539

Веб-сайт ВПА: насыщенный по содержанию, превосходный по исполнению

Веб-сайт ВПА (www.wpanet.org) был тщательно переработан с использованием современных возможностей и начал функционировать в обновленном виде в октябре 2015 г. Дизайн веб-сайта рассчитан на автоматическое изменение размера страниц, чтобы они соответствовали экранам различных устройств, таких как смартфоны и планшеты.

Медиа-галерея на веб-сайте демонстрирует последние фотографии, видео- и аудиоматериалы. В фотогалерее представлены фотографии с международных конференций и других мероприятий. Раздел видео и аудио содержит видеозаписи выступлений

президента ВПА и других официальных лиц, а также различные образовательные видеоролики. На главной странице публикуются объявления и материалы, посвященные Всемирному конгрессу и другим конференциям ВПА в ближайшем будущем. Также приведены последние обновления, связанные с ВПА.

На домашней странице представлены последние новости из обществ – членов ВПА, научных секций, региональных представительств и аффилированных ассоциаций, а также размещены план действий ВПА¹, последний выпуск официального журнала ВПА *World Psychiatry* и новостного бюлле-

тень *WPA Newsletter* вместе с предыдущими выпусками. Раздел электронного обучения, доступный для всех зарегистрированных пользователей, включает различные образовательные видеоролики и другие материалы, имеющие клиническую значимость.

На веб-сайте представлен специально разработанный логин для членов Исполнительного комитета ВПА, используя который, они могут получить подробную информацию о повестках дня различных совещаний. Доступна функция групповой онлайн-конференции, где все члены Исполнительного комитета ВПА могут объединиться для обсуждения.

Образовательный раздел веб-сайта содержит подробную информацию об образовательных ресурсах, основных принципах международного руководства WPA по критериям диагностической оценки, а также публичную образовательную галерею, которая содержит несколько статей о распространенных психических расстройствах. На веб-сайте также представлена информация о том, как присоединиться к Научной секции WPA, подробные сведения о различных разделах и список должностных лиц. Веб-сайт связан с социальными сетями, такими как Twitter, Facebook и канал WPA на YouTube.

Страница *World Psychiatry*, официального журнала WPA, часто посещается на нашем веб-сайте. Новый импакт-фактор журнала составляет 26,561, что упрочило его положение как номера один среди психиатрических журналов во всем мире. Журнал также теперь занимает первое место в базе Индекса цитирования по социальным наукам (Social Sciences Citation Index – SSCI). Предыдущие выпуски, начиная с 2002 г., наряду с переводами на несколько языков, доступны для бесплатной загрузки.

На веб-сайте имеется несколько недавних документов WPA, в которых содержатся заявления о позиции WPA в отношении надлежущей психиатрической практики, расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, защиты детей, роли и обязан-

ностей психиатра в XXI в., психического здоровья и благополучия психиатров, культуральной компетентности в области психиатрической помощи, прав детей и взрослых с умственной отсталостью, психического здоровья на рабочем месте, психического здоровья в сети, а также проблем бездомности и психического здоровья.

Актуальность сайта и популярность его содержимого подтверждаются тем фактом, что он постоянно остается на высоком шестом месте в рейтинге Google. Алгоритм, используемый Google, отслеживает, сколько ссылок дается на сайт или страницу, и, что более важно, учитывает качество или важность сайтов, которые предоставляют эти ссылки.

Отчет о результатах работы нашего веб-сайта за 2017 г. свидетельствует о его растущем влиянии. Всего зафиксировано 121 776 посетителей (87 866 новых и 15 204 повторно посещавших сайт). Сайт посетили пользователи из 205 разных стран и 8003 разных городов по всему миру. Максимальное число пользователей (33%) приходится на возраст 25–34 лет.

В будущем может потребоваться запуск мобильных приложений WPA для версий на Android и iOS. Мы планируем завершить разработку таких приложений. Также предусмотрена возможность трансляций в режиме реального времени с использованием канала WPA на YouTube со ссылкой на нашем веб-сайте. Трансляция различ-

ных встреч и конгрессов в прямом эфире позволяет охватить широкую аудиторию. Дальнейшие планы включают более агрессивную поисковую оптимизацию (search engine optimization – SEO) для повышения популярности и доступности сайта, что выведет его на вершину рейтингов поисковых результатов Google.

Генеральный секретарь WPA, являясь редактором веб-сайта, работает под руководством и при поддержке Исполнительного комитета WPA, Правления, Совета и других составляющих подразделений WPA²⁻⁴. Наша совместная работа, несомненно, сделает веб-сайт WPA инструментом, способствующим внедрению прогрессивных изменений в психиатрии и в области психического здоровья.

Roy Abraham Kallivayalil

Генеральный секретарь WPA

Перевод: Колесников Д.А. (Луганск)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)
(World Psychiatry 2018;17(2):238-9)

Библиография

1. Herrman H. World Psychiatry 2017;16:329-30.
2. Kallivayalil RA. World Psychiatry 2015;14:374-5.
3. Kallivayalil RA. World Psychiatry 2017;16:114.
4. Kallivayalil RA. World Psychiatry 2017;16:330-1.

DOI:10.1002/wps.20540

Вклад WPA в подготовку главы МКБ-11 по психическим, поведенческим расстройствам или расстройствам психического развития

WPA активно поддерживает Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) в подготовке главы по психическим, поведенческим расстройствам или расстройствам психического развития 11-го издания Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-11).

Членские общества WPA приняли участие в Глобальном исследовании отношения психиатров к классификации психических расстройств WPA/ВОЗ, результаты которого существенно повлияли на процесс разработки главы. В опросе приняли участие 4887 психиатров из 44 стран, что делает его самым крупным и широко масштабным международным исследованием, которое когда-либо про-

дилось, по отношению психиатров к классификации психических расстройств. В ходе опроса психиатры решительно поддержали идею фокусировки на клинической полезности, что и было главной целью разработки новой диагностической системы. Более двух третей участников также указали, что они предпочли бы системе гибкого руководства, позволяющую учитывать культурные различия и клинические суждения, в отличие от системы, основанной на строгих оперативных критериях, предпочтение которой фактически отражено в структуре МКБ-11.

Несколько членских обществ WPA и экспертов участвовали в полевых испытаниях МКБ-11. Они включали так называемые формирующие поле-

вые исследования (направленные на принятие решений об основной структуре и содержании классификации путем изучения концептуализации клиницистами взаимосвязи между категориями психических расстройств); полевые исследования на базе интернета, осуществляемые через Глобальную сеть клинической практики (в которой использовался метод виньеток для изучения клинических решений в связи с предлагаемыми диагностическими категориями и рекомендациями МКБ-11); и базирующиеся на клинических испытаниях (или экологически реализуемые) исследования на местах (проводимые для оценки надежности и клинической пользы диагностических рекомендаций с реальными пациентами).

Несколько сотрудников и экспертов ВПА выступали в качестве председателей или членов рабочих групп МКБ-11. В число председателей вошли W. Gaebel (Рабочая группа по психотическим расстройствам), M. Maj (Рабочая группа по вопросам настроения и тревожных расстройств), P. Tureg (Рабочая группа по расстройствам личности), L. Salvador-Carulla (Рабочая группа по вопросам нарушений интеллекта), O. Gureje (Рабочая группа по проблемам соматических и диссоциативных расстройств) и D. Stein (Рабочая группа по обсессивно-компульсивным и связанным с ними расстройствам). Профессор M. Maj представлял ВПА в Международном консультативном совете МКБ-11.

Ряд лекций, симпозиумов и семинаров по различным вопросам, связанным с развитием МКБ-11, были проведены на 16-м и 17-м Всемирных конгрессах по психиатрии, которые прошли в Мадриде и Берлине. Семинары, в частности, предоставляют уникальную возможность для психиатров из многих стран непосредственно ознакомиться с различными разделами диагностиче-

ской системы и осуществить применение клинических описаний и диагностических рекомендаций МКБ-11.

World Psychiatry является одним из основных каналов информирования международного психиатрического сообщества о развитии МКБ-11. В частности, в журнале были опубликованы некоторые основные статьи, в которых излагается общая философия всего процесса и структура диагностической системы, а также множество статей, посвященных конкретным разделам классификации, так же как отдельные документы или форумы по общим темам классификации в психиатрии. Несколько примеров можно найти в последних номерах журнала¹⁻¹⁵. Все эти материалы можно бесплатно загрузить с веб-сайта ВПА (www.wpanet.org).

Mario Luciano

WHO Collaborating Center for Research and Training in Mental Health, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy

Перевод: Колесников Д.А. (Луганск)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

(*World Psychiatry* 2018;17(2):239-240)

Библиография

1. Reed GM, First MB, Medina-Mora ME et al. *World Psychiatry* 2016;15:112-3.
2. Reed GM, Drescher J, Krueger RB et al. *World Psychiatry* 2016;15:205-21.
3. Gureje O, Reed GM. *World Psychiatry* 2016;15:291-2.
4. Maciejewski PK, Maercker A, Boelen PA et al. *World Psychiatry* 2016;15:266-75.
5. Mann K, Fauth-Buhler M, Higuchi S et al. *World Psychiatry* 2016;15:297-8.
6. Leibenluft E. *World Psychiatry* 2017;16:100-1.
7. Silove D, Manicavasagar V, Pini S. *World Psychiatry* 2016;15:113-5.
8. Bucci P. *World Psychiatry* 2017;16:115-6.
9. Steardo L Jr. *World Psychiatry* 2017;16:331-2.
10. Jablensky A. *World Psychiatry* 2016;15:26-31.
11. Kendler KS. *World Psychiatry* 2016;15:5-12.
12. Maj M. *World Psychiatry* 2016;15:193-4.
13. Frances A. *World Psychiatry* 2016;15:32-3.
14. Tandon R. *World Psychiatry* 2016;15:133-4.
15. Van Os J, Reininghaus U. *World Psychiatry* 2016;15:118-24.

DOI:10.1002/wps.20541

**Русская версия журнала ВПА
«Всемирная психиатрия» издается как приложение
к журналу «Психиатрия и психофармакотерапия»
им. П.Б. Ганнушкина
(ISSN 2075–1761, Рег. номер ПИ №ФС 77-64502 от 31 декабря 2015 года)**

БЛАГОДАРНОСТЬ
**Перевод на русский язык, издание и распространение журнала
осуществлены благодаря поддержке
АО «Валента Фарм»**

