

# Всемирная Психиатрия

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕМИРНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (ВПА)

Том 20, Номер 2



Июнь 2021

## ОТ РЕДАКТОРА

Открывая заново психическое здоровье населения 149  
George C. Patton, Monika Raniti, Nicola Reavley

Обеспечение более экологичного восстановления  
после пандемии с учетом интересов молодежи  
и психического здоровья 150  
Helen L. Berry

## СПЕЦИАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Перспективы машинного обучения в прогнозировании  
исходов лечения в психиатрии 153  
Adam M. Chekroud, Julia Bondar, Jaime Delgadillo et al.

Валидность и полезность иерархической таксономии  
психопатологии (НИТОР): II. Экстернализирующий  
спектр 170  
Robert F. Krueger, Kelsey A. Hobbs,  
Christopher C. Conway et al.

## ПЕРСПЕКТИВЫ

Расизм и психическое здоровье 192  
David R. Williams, Onisha S. Etkins

Эпидемия злоупотребления и передозировок  
фентанила. Задачи и пути решения 193  
Nora D. Volkow

О важности исследований, финансируемых  
государством, по терапевтическому использованию  
психоделических препаратов 195  
Wayne Hall

Обоснование и целесообразность включения  
расстройств игрового поведения в МКБ-11 196  
Joël Billieux, Dan J. Stein, Jesus Castro-Calvo et al.

## ФОРУМ – ПРОФИЛАКТИКА ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ: ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ И ДАЛЬНЕЙШИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Профилактическая психиатрия: основа улучшения  
психического здоровья молодых людей 199  
Paolo Fusar-Poli, Christoph U. Correll, Celso Arango et al.

## Комментарии

Общественная психиатрия: идея,  
время которой настало 222  
Robin M. Murray, Mary Cannon

Полным ходом к третичной профилактике психоза 223  
Scott W. Woods, Jimmy Choi, Daniel Mamah

Большинство лиц, имеющих риск, не заболеют  
психическим расстройством: ограниченная  
прогностическая сила факторов риска 225  
Pim Cuijpers, Filip Smit, Toshi A. Furukawa

Пренатальная профилактика психических  
расстройств и расстройств развития у детей  
на популяционном уровне 226  
Robert Freedman, Sharon K. Hunter, Amanda J. Law et al.

Профилактика в психиатрии: роль эпигенетики? 228  
Katharina Domschke, Abraham Reichenberg,  
Stephen Z. Levine

Первичные трудности и практические решения  
в профилактической психиатрии 229  
Abraham Reichenberg, Stephen Z. Levine

Профилактика психического здоровья должна  
проводиться синергично на разных уровнях 231  
Merete Nordentoft, Pia Jeppesen, Anne Amalie  
Elgaard Thorup

Описание трансдиагностических преморбидных  
биотипов может помочь улучшению избирательной  
профилактики в психиатрии 232  
Matcheri S. Keshavan

## ОТЧЕТ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ

Проект Horyzons: рандомизированное контролируемое  
исследование новой онлайн социальной терапии  
для поддержания лечебного эффекта от  
специализированных служб лечения первого  
эпизода психоза 234  
Mario Alvarez-Jimenez, Peter Koval, Lianne Schmaal et al.

Эффективность и приемлемость фармакологических,  
психосоциальных вмешательств и методов стимуляции  
мозга у детей и подростков с психическими  
расстройствами: зонтичный обзор 245  
Christoph U. Correll, Samuele Cortese,  
Giovanni Croatto, et al.

Интернализирующая психопатология и общая смертность:  
сравнение трансдиагностической модели прогнозирования  
риска и стратегии, основанной на диагнозе 274  
Hyunsik Kim, Nicholas A. Turiano, Miriam K. Forbes et al.

Психотерапия депрессии: сетевой метаанализ  
эффективности, переносимости и долгосрочных  
результатов всех основных видов лечения 282  
Pim Cuijpers, Soledad Quero, Hisashi Noma et al.

## ИДЕИ

Объяснение исчезающей наследуемости  
психических расстройств 292  
Michael J. Owen, Nigel M. Williams

К вопросу о системном подходе понимания роли  
симпатической нервной системы при депрессии 293  
Aaron J. Fisher, Jiyoung Song, Peter D. Soyster

Кардиоваскулярный тонус: нейрофизиологический  
механизм снижения чувства опасности и стимуляция  
социального поведения у млекопитающих 295  
Stephen W. Porges

Психиатрическая коморбидность  
при иммуноопосредованных воспалительных  
заболеваниях 297  
Ruth Ann Marrie, Charles N. Bernstein

## ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

## НОВОСТИ ВПА

### **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 140 обществ из 120 стран, более 250 000 психиатров.

Каждый год ВПА организует Всемирный психиатрический конгресс. Кроме того, организуются международные и региональные конгрессы и встречи, тематические конференции. ВПА состоит из 72 научных секций, целью которых являются 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](http://www.wpanet.org).

### **Исполнительный комитет ВПА**

*Президент:* А. Javed (Великобритания/Пакистан)

*Избранный президент:* D. Wasserman (Швеция)

*Генеральный секретарь:* Р. Morozov (Россия)

*Секретарь по финансам:* Р. Summergrad (США)

*Секретарь по организации собраний:* Е. Pi (США)

*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](mailto: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. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL et al. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry* 2014;13:56-67.
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** – А. Javed (Великобритания/Пакистан), D. Wasserman (Швеция), Р. Morozov (Россия), Р. Summergrad (США), Е. Pi (США), 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), М. Jorge (Бразилия), Н. Katschnig (Австрия), F. Lieh-Mak (Гонконг–Китай), F. Lolas (Чили), J.E. Mezzich (США), D. Moussaoui (Марокко), Р. Munk-Jorgensen (Дания), F. Njenga (Кения), А. Okasha (Египет), J. Parnas (Дания), V. Patel (Индия), Р. Ruiz (США), N. Sartorius (Швейцария), А. Tasman (США), S. Tuano (Израиль), J. Zohar (Израиль).

**Офис редактора** – Department of Psychiatry, University of Campania “L. Vanvitelli”, Largo Madonna delle Grazie, 80138 Naples, Italy. Phone: +390815666502; Fax: +390815666523; E-mail: [majmario@tin.it](mailto: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 (2019–2021) – к.м.н. М.П. Марачев, Москва, председатель (с 2021 г.) – к.м.н. С.С. Потанин, Москва, ответственные – к.м.н., доц. И.А. Федотов (Рязань), к.м.н. Г.В. Рукавишников, Санкт-Петербург)**

**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>).**

# Открывая заново психическое здоровье населения

Patton G, Raniti M, Reavley N. Rediscovering the mental health of populations. *World Psychiatry*. 2021;20(2):151-152. doi:10.1002/wps.20842

Принципы профилактики, выдвинутые G. Rose<sup>1</sup>, легли в основу многих современных успехов в области здравоохранения. В таких сферах, как сердечно-сосудистые заболевания и метаболические нарушения, травмы и последствия насилия, а также злоупотребление психоактивными веществами, изменение распределения факторов риска в сообществе стало основной стратегией. Последовавшее за этим сокращение бремени болезней было поразительным.

Психиатрия остается в стороне от этой тенденции. На протяжении десятилетий качество клинической помощи улучшалось, привлекалось больше средств, росло число более подготовленных специалистов в области психического здоровья и совершенствовалось управление психиатрической помощью<sup>2</sup>. Однако акцент в недавних инициативах в странах с высоким уровнем дохода в подавляющем большинстве случаев был сделан на дальнейшем расширении лечения: раннее клиническое вмешательство было доминирующей инициативой, предпринятой в рамках государственных инвестиций в психическое здоровье молодых людей<sup>3</sup>.

Несмотря на продолжающееся увеличение государственных расходов, назначения антидепрессантов и доступность психологической помощи, снижения распространенности психических расстройств в популяции не наблюдается<sup>3</sup>. Возможно, это связано с тем, что организовать масштабный доступ к минимальной необходимой помощи пока не удалось, данные из других областей медицины свидетельствуют о том, что более вероятным объяснением является отсутствие масштабируемых стратегий профилактики, ориентированных на риски.

Трудности применения популяционного подхода к профилактике в психиатрии объяснимы. Большинству клиницистов трудно судить с точки зрения популяции, для них объектом изучения является индивидуум<sup>1</sup>. Для психиатрии неоднозначность патофизиологических процессов поддерживала тенденцию фокусироваться на вмешательствах, направленных на личность. Недавние достижения в области генетики и нейробиологии усилили эту тенденцию, поскольку как крупные научные фонды, финансирующие исследования, так и фармацевтические компании уделяют особое внимание личности в социальном контексте.

Статья Fusar-Poli с соавторами, опубликованная в настоящем выпуске<sup>4</sup>, поднимает вопросы об оптимальных стратегиях профилактики в психиатрии. На сегодняшний день подавляющее внимание в отношении распространенных психических расстройств, психозов и биполярного расстройства уделяется лицам с высоким риском в силу ранних клинических симптомов или генетической предрасположенности. Эти избирательные и обозначенные подходы к профилактике нацелены на субъектов, находящихся в хвосте распределения, с целью снижения вероятности перехода к клиническим случаям. Однако этот акцент на отдельных людях сопровождался неспособностью учитывать структурные и социальные детерминанты.

В работе E. Durkheim, написанной более ста лет назад, приводится вывод, что уровень самоубийств является стабильной и отличительной характеристикой населения. Автор рассматривал самоубийство как совокупный феномен, в котором личные факторы не так важны, чем социальный контекст. Аналогичным образом стратегии, ориентированные на социальный, экономический и нормативный контекст, которые приводят к сокращению среднего потребления алкоголя, оказались гораздо более успешными в снижении уровня расстройств, связанных с его употреблением, чем вмешатель-

ства, нацеленные на индивида<sup>5</sup>. Этот принцип, согласно которому действия по снижению умеренных рисков в большой группе принесут больше пользы, чем значительных рисков в небольшой выборке, должен направлять профилактику психических расстройств.

Одна из проблем заключается в том, что большинство рисков психических расстройств находится вне прямого влияния системы здравоохранения. Для молодых людей социальные детерминанты психического здоровья обусловлены несправедливыми гендерными нормами, изменениями в структуре и функциях семьи, культуры и религии, экономическим развитием и его последствиями, цифровыми технологиями, урбанизацией и экологическими изменениями. Эти социальные и структурные детерминанты формируют отношения между сверстниками, семьей и обществом, доступность систем обслуживания, вероятность столкнуться с серьезными внешними событиями, а также риски, связанные с образом жизни и индивидуальным поведением. Для психических расстройств, как и для физиологических процессов, лежащих в основе физического здоровья, также существуют чувствительные периоды, в которые с большей вероятностью будут включены риски и когда профилактика будет более эффективной.

Пандемия COVID-19 иллюстрирует влияние социальных и структурных факторов на психическое здоровье во всех возрастных группах, но особенно среди молодых лиц. Она выявила области, в которых психиатрическая служба должна сейчас действовать более решительно. В последнее время значительно усилилось влияние факторов риска психических расстройств, связанных с образом жизни, таких как гиподинамия, склонность проводить много времени за компьютером, нерегулярный сон и плохое питание. Еще более выражены эффекты, связанные с глубокой перестройкой системы личных отношений, ослаблением дружеских связей и прекращением взаимодействия со сверстниками, напряженными и даже конфликтными отношениями внутри семьи, вынужденной изоляцией и утратой социальной среды, которая создавалась во время школьных и внеклассных занятий.

Развивая профилактическое направление в психиатрии, нам следует извлечь уроки из опыта специалистов в других областях медицины<sup>1</sup>. В организации здравоохранения эпидемиология имеет принципиальное значение, и психиатрическая эпидемиология должна фиксировать не только ход лечения отдельного пациента, но и учитывать социальные аспекты. Следует признать, что психиатрическая эпидемиология находится сейчас в плачевном состоянии, особенно в том, что касается детского и юношеского возраста. Глобальный охват даже базовых оценок распространенности составляет менее семи процентов, при этом показатели в странах с низким и средним уровнем доходов существенно ниже, а в 124 странах нет абсолютно никаких данных<sup>6</sup>. Данных о факторах риска, соответственно, еще меньше.

Как отмечают Fusar-Poli и соавт., очень важно рассматривать психическое здоровье в динамике<sup>4</sup>. Тем не менее регистрация данных в долговременной перспективе в идеале должна распространяться на несколько поколений, особенно учитывая, что наследственная отягощенность является наиболее очевидным фактором риска. Кроме генетики, существуют и другие факторы риска психических расстройств, которые передаются из поколения в поколение, но являются, тем не менее, модифицируемыми; от биологических (например, эпигенетических) до структурных (например, несправедливые гендерные нормы), а также подверженность неблагоприятным факторам в перинатальном периоде<sup>7</sup>. Выводы, основанные на

проспективных исследованиях в рамках нескольких поколений, могут служить ориентиром для исследований и политики здравоохранения в области профилактики, особенно в сочетании с новыми мощными аналитическими инструментами, позволяющими предположить причинно-следственные связи.

Недавние исследования, посвященные попыткам интервенции на социальном уровне, внушают оптимизм. Важным объектом профилактики могут стать школы, где дети и подростки проводят большую часть времени. Все более широкое признание получает тот факт, что психическое состояние учащихся влияет на их успеваемость. В настоящее время есть примеры стратегий, применимых в условиях и широких, и более скромных организационных ресурсов, которые существенно уменьшают выраженность симптомов распространенных психических расстройств, способствуя созданию позитивного социального климата в школе (например, путем предотвращения травли)<sup>8</sup>. Другие перспективные подходы включают платформы, базирующиеся в местных сообществах (например, клубы для девочек), и новые социальные среды, созданные с помощью цифровых медиа.

Важное значение будут иметь также вмешательства, выходящие далеко за рамки тех, которые традиционно рассматриваются в качестве основных направлений профилактики психических расстройств. Денежные выплаты широко используются правительствами в других областях здравоохранения и социальной политики и, похоже, способствуют уменьшению симптомов психических расстройств и повышению благополучия в условиях ограниченных ресурсов, где психологические вмешательства, основанные на когнитивно-поведенческой терапии, практически не имеют эффекта<sup>9</sup>. Такие результаты свидетельствуют о важности включения психического здоровья в исследования мероприятий, не связанных с психическим здоровьем.

Резкое ухудшение психического здоровья населения во время пандемии COVID-19 усиливает необходимость того, чтобы психиатрия вышла за пределы своей зоны комфорта, включающей отдельного пациента, и занялась социальными, структурными и политическими детерминантами психического здоровья.

**George C. Patton<sup>1,2</sup>, Monika Raniti<sup>1,2</sup>, Nicola Reavley<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Centre for Adolescent Health, Murdoch Children's Research Institute, Parkville VIC, Australia;

<sup>2</sup>Department of Paediatrics, Melbourne Medical School, University of Melbourne, Melbourne VIC, Australia;

<sup>3</sup>Melbourne School of Population and Global Health, University of Melbourne, Melbourne VIC, Australia.

Перевод: Шишковская Т.И. (Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

#### Библиография

1. Rose G. The strategy of preventive medicine. Oxford: Oxford University Press, 1992.
2. Priebe S, Burns T, Craig TK. Br J Psychiatry 2013;202:319-20.
3. Jorm AF, Patten SB, Brugha TS et al. World Psychiatry 2017;16:90-9.
4. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. World Psychiatry 2021;20:200-21.
5. Rose G. In: Williams P, Wilkinson G, Rawnsley K (eds). The scope of epidemiological psychiatry. London: Routledge, 1989:77-85.
6. Erskine HE, Baxter AJ, Patton G et al. Epidemiol Psychiatr Sci 2017;26:395-402.
7. Patton G, Olsson C, Skirbekk V et al. Nature 2018;554:458-66.
8. Shinde S, Weiss HA, Varghese B et al. Lancet 2018;392:2465-77.
9. McGuire J, Kaiser C, Bach-Mortensen A. 10.31235/osf.io/ydr54.

DOI:10.1002/wps.20842

## Обеспечение более экологичного восстановления после пандемии с учетом интересов молодежи и психического здоровья

Berry H. Enabling a youth- and mental health-sensitive greener post-pandemic recovery. *World Psychiatry*. 2021;20(2):152-153. doi:10.1002/wps.20843

Международные организации, такие как Организация Объединенных Наций (ООН), Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Международная организация труда (МОТ) и Организация экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), предупредили, что пандемия COVID-19 сделала мир еще более трудным местом для молодежи.

В отчете МОТ «Молодежь и COVID-19: влияние на количество рабочих мест, образование, правовой статус и психическое благополучие»<sup>1</sup> сказано, что почти три четверти молодых людей в возрасте 18–29 лет сообщали о связанных с пандемией проблемах в обучении, половина из них описывала депрессивные симптомы, а каждый шестой из ранее трудоустроенных потерял работу. Сильнее всего пандемия сказалась на положении молодежи в странах с низким и средним уровнем доходов (СНСД) и молодых женщинах, что усугубило и ранее существовавшее неравенство.

И наоборот, трудности, связанные с пандемией, преждевременно толкнули некоторых молодых людей на работу, особенно в Азиатско-Тихоокеанском регионе (например, в Индии и Индонезии). Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ), Азиатский банк развития и МОТ совместно сообщили, что семьи с низким уровнем доходов все чаще забирают несовершеннолетних детей из школы, чтобы они помогали родите-

лям по хозяйству, устраивались на работу, а девушек можно было выдать замуж, чтобы увеличить доходы семьи.

В этом выпуске журнала Fusar-Poli и соавт.<sup>2</sup> подчеркивают, что «универсальные подходы общественного здравоохранения, ориентированные на социальные детерминанты психических расстройств, обладают наибольшим потенциалом для снижения профиля риска для всего населения». Мы можем расширить фокус на неравенстве в социально-экономической среде, чтобы учесть роль, которую физическая среда (искусственная и естественная) играет в формировании психического здоровья молодежи, и решить, что можно сделать в этом отношении.

К маю 2020 года правительства во всем мире инвестировали более 10 триллионов долларов США в различные инициативы, связанные с пандемией, в том числе в антикризисные меры для потерявших работу, финансовую поддержку бизнеса, приобретение медицинского оборудования. Сейчас весь мир говорит о восстановлении. Ученые и крупные международные организации – например, Международный валютный фонд, МОТ, Международное энергетическое агентство (МЭА), Европейский союз и Межакадемическое партнерство – предлагают экологичный подход к восстановлению экономики.



Опрос Statista, проведенный среди 28 000 человек из пятнадцати стран, в поддержку Глобального Экологического Экономического Восстановления после COVID-19 в 2020 году<sup>3</sup>, показал, что две трети хотят зеленого (экологического) восстановления, особенно молодые люди. МОТ провела встречу министров из тридцати стран, чтобы обсудить, как «лучше восстанавливать», и Генеральный секретарь ООН предположил, что подход к экологичному восстановлению в странах с переходной экономикой может помочь экономическому развитию после пандемии перейти от «серого к зеленому». Посыл ясен: восстановление после пандемии не может продолжать чрезмерную эксплуатацию ресурсов планеты и ее населения, особенно молодого, без учета затрат на то или иное.

Серьезные шаги в правильном направлении уже делаются. Глобальный энергетический обзор 2020 МЭА показал, что ограничения на путешествия в период COVID-19 снизили глобальные выбросы углерода на 8% – такого порядка снижение требуется, чтобы сдержать потепление атмосферы еще на 1,5 °C, которое создало бы серьезную опасность глобального потепления. Однако после ослабления ограничений выбросы снова начали расти. Таким образом, необходимо срочно разработать экологичную стратегию возобновления транспортного сообщения, которое позволило бы избежать потепления на 0,3 °C к 2050 году<sup>4</sup>.

Ведущие экономисты выдвинули пять перспективных стратегий восстановления, которые удержали бы на прежнем уровне или даже сократили бы масштаб выбросов по сравнению с периодом пандемии<sup>5</sup>. К ним относится создание физически чистой инфраструктуры, модернизация зданий, инвестиции в образование и подготовку специалистов, исследования фундаментальных и прикладных аспектов экологии, а также в восстановление природного капитала. Эти стратегии соответствуют шести рекомендациям ВОЗ по одновременному укреплению здоровья планеты и человека, изложенным в Манифесте здорового восстановления от COVID-19<sup>6</sup>: защита и сохранение природы; инвестирование в базовые ресурсы здравоохранения (например, обеспечение чистой водой, доступом к медицинским учреждениям); по возможности быстрый переход на «зеленые» источники энергии; более здоровые и при этом стабильные производственные системы; прекращение субсидирования загрязняющих производств; «здоровое» строительство. ООН и Всемирный банк отмечают, что города являются важным центром экологического восстановления; Согласно последнему отчету ООН – ХАБИТАТ, к 2030 году 60% населения мира будет жить в городах, и 60% населения будут составлять дети.

Все эти рекомендации и стратегии послужили бы прочным основанием для универсальных подходов к укреплению здоровья и благополучия детства и юношества, но непростой задачей может стать продвижение этих идей с точки зрения политики. Однако, как сообщается в Манифесте ВОЗ<sup>6</sup>, пандемия показала, что население может принять и непростые в исполнении меры, если они действительно необходимы. Кроме того, хотя политики не всегда учитывают мнение ученых и экспертов в области здравоохранения, к общественному мнению они обязаны прислушиваться. Подавляющее большинство взрослого населения мира желает принять меры по борьбе с изменением климата, и, как показала Школьная забастовка за климат под руководством Greta Thunberg, влияние на ситуацию могут оказать даже дети, которые еще не достигли избирательного возраста.

Клиницисты, исследователи и их представители в правительстве призваны продемонстрировать лидерам общественного мнения преимущества зеленого восстановления для психического здоровья населения, особенно для молодых людей. Это непростая задача, потому что преимущества такого подхода неочевидны. И изменение климата, и

психическое здоровье – это сложные явления, как сложна и связь между ними. С одной стороны, влияние идет с самого начала причинно-следственной цепи, где изменение климата усугубляет коренные причины психических заболеваний; с другой стороны, на каждом уровне выявляются множественные взаимные прямые и косвенные связи между факторами, которые соседствуют в цепи или, наоборот, находятся далеко друг от друга<sup>7</sup>.

Использование системного подхода к выяснению этих взаимосвязей помогло бы сделать картину проще для понимания и изменить масштаб влияния специалистов с лечения конкретных пациентов и состояний на популяционный и даже планетарный, что подразумевает профилактическую работу и содействие благополучию населения на новом, более высоком уровне. Системное мышление в этом случае включает отображение факторов, связывающих изменение климата с последствиями для психического здоровья, от ближайших и непосредственных причин до отдаленных, коренных, и прояснение их взаимодействия. Например, одним из последствий изменения климата является увеличение частоты, интенсивности, непредсказуемости и продолжительности экстремальных явлений, таких как лесные пожары, опустошившие Юго-Восточную Австралию и Калифорнию в 2020 году. Разрушения такого масштаба неизбежно оборачиваются серьезными последствиями для психического здоровья, не только самые очевидные, но и прочие разнообразные риски: серьезные травмы или смерть близких, потери в сфере образования и занятости, культурной жизни, возможностях отдыха на природе, подключения к Интернету, доступа к свежим продуктам питания. Каждый из уровней этого каскада и по отдельности, и все они в совокупности представляют собой потенциальную угрозу психическому здоровью<sup>7</sup>.

Молодые люди часто мотивированы помогать людям, и в кризисных ситуациях в сфере здравоохранения могут мобилизовать целые сообщества, если это необходимо. В отчете МОТ<sup>1</sup> говорится, что к августу 2020 года почти треть молодых людей во всем мире были вовлечены в волонтерские программы, связанные с пандемией. Они также организовали и руководят исследовательским проектом «Молодежь в науке»<sup>8</sup>, учрежденным Организацией ООН по вопросам образования, науки и культуры (ЮНЕСКО) с целью изучения последствий пандемии для юношества и детства.

Разработка подходов к восстановлению после пандемии COVID-19 с учетом интересов молодежи и охраны психического здоровья привлечет к актуальным сегодня задачам интерес, оптимизм, уверенность и энергию молодых людей. Поддержит их инициативу и стремление к более экологичному будущему. В отчете Института глобальных изменений Tony Blair «Прислушиваясь к потерянному поколению COVID-19: выводы из всемирного опроса среди молодежи»<sup>9</sup> отмечено, что немаловажную роль в разработке путей восстановления после пандемии должны сыграть именно представители молодого поколения.

Многие их старшие коллеги также обеспокоены климатическим кризисом – их коллективным наследием, которое достанется потомкам, и настроены помочь. Оптимальным решением стала бы командная работа, в которой ресурсы, способности и мудрость старшего поколения помогли бы молодым людям внести свой вклад в восстановление после пандемии. Молодые люди готовы принять этот вызов и найти свой путь, «зеленый» путь.

### **Helen L. Berry<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Australian Institute of Health Innovation, Faculty of Medicine, Health and Human Sciences, Macquarie University, Sydney NSW, Australia

Перевод: Шишковская Т.И. (Москва)  
Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

## Библиография

1. International Labour Organization. Youth & COVID-19: impacts on jobs, education, rights and mental well-being. [www.ilo.org](http://www.ilo.org).
2. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
3. Statista. Global green economic recovery support after COVID-19 2020. [www.statista.com](http://www.statista.com).
4. Forster PM, Forster HI, Evans MJ et al. *Nat Clim Chang* 2020;10:913-9.
5. Hepburn C, O'Callaghan B, Stern N et al. *Oxford Review of Economic Policy* (in press).
6. World Health Organization. Manifesto for a healthy recovery from COVID-19. [www.who.int](http://www.who.int).
7. Berry HL, Waite TD, Dear KBG et al. *Nat Clim Chang* 2018;8:282-90.
8. UNESCO. Youth As Researchers: exploring the impact of COVID-19. [en.unesco.org](http://en.unesco.org).
9. Tony Blair Institute for Global Change . Listening to Covid-19's "lost generation": insights from our global youth survey. [institute.global](http://institute.global).

DOI: 10.1002/wps.20843

# Перспективы машинного обучения в прогнозировании исходов лечения в психиатрии

Adam M. Chekroud<sup>1,2</sup>, Julia Bondar<sup>2</sup>, Jaime Delgado<sup>3</sup>, Gavin Doherty<sup>4</sup>, Akash Wasil<sup>5</sup>, Marjolein Fokkema<sup>6</sup>, Zachary Cohen<sup>7</sup>, Danielle Belgrave<sup>8</sup>, Robert DeRubeis<sup>5</sup>, Raquel Iniesta<sup>9</sup>, Dominic Dwyer<sup>10</sup>, Karmel Choi<sup>11,12</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA; <sup>2</sup>Spring Health, New York City, NY, USA; <sup>3</sup>Clinical Psychology Unit, Department of Psychology, University of Sheffield, Sheffield, UK; <sup>4</sup>School of Computer Science and Statistics, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland; <sup>5</sup>Department of Psychology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; <sup>6</sup>Department of Methods and Statistics, Institute of Psychology, Leiden University, Leiden, The Netherlands; <sup>7</sup>Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; <sup>8</sup>Microsoft Research, Cambridge, UK; <sup>9</sup>Department of Biostatistics and Health Informatics, Institute of Psychiatry, Psychology and Neurosciences, King's College London, London, UK; <sup>10</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Section for Neurodiagnostic Applications, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany; <sup>11</sup>Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA; <sup>12</sup>Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Перевод: Мамедова Г. Ш. (Москва)

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

Chekroud AM, Bondar J, Delgado J, et al. The promise of machine learning in predicting treatment outcomes in psychiatry. *World Psychiatry* 2021;20(2):154–170.

## Резюме

На протяжении многих лет психиатры предпринимали попытки выявить факторы, определяющие ответ на фармако- или психотерапию, для персонализации подходов к лечению. В настоящее время наблюдается растущий интерес к идее разработки модели персонализированного выбора лечения на основе новых статистических подходов из области машинного обучения и их применения к большим объемам данных. Произошел сдвиг парадигмы от экспериментальных исследований для подтверждения или опровержения конкретных гипотез в сторону сосредоточения внимания на объяснительной силе предсказательной модели при тестировании на скрытых наборах данных. В данной статье мы рассматриваем ключевые исследования, где машинное обучение использовалось для прогнозирования исходов лечения в психиатрии, начиная с фармако- и психотерапии и заканчивая цифровыми вмешательствами и нейробиологическими методами лечения. Далее мы сосредоточимся на новых источниках данных: электронных медицинских картах, информации со смартфонов и социальных сетей, а также на потенциальной практической пользе от данных генетики, электрофизиологии, нейровизуализации и когнитивного тестирования, использующихся для разработки предсказательных моделей на основе машинного обучения. Наконец, мы обсудим, насколько далеко продвинулась эта область в направлении внедрения инструментов прогнозирования в реальную клиническую практику. Относительно небольшое количество ретроспективных исследований на сегодняшний день включает соответствующие процедуры внешней валидации, и еще меньше проспективных исследований, проверяющих возможность клинического применения и эффективность предсказательных моделей. Применение машинного обучения в психиатрии сталкивается с рядом тех же этических проблем, что и применение его в других областях медицины и информатики, о чем также будет говориться в статье. Таким образом, машинное обучение – это совсем новый и очень важный подход к повышению эффективности психиатрической помощи, и ряд проспективных клинических исследований показывает, что он, вероятно, уже работает.

**Ключевые слова:** Компьютерная психиатрия, машинное обучение, исходы лечения, прогноз, внешняя валидация, психофармакотерапия, психотерапия, электронные базы данных, данные смартфонов.

Лечебные вмешательства в психиатрии эффективны далеко не во всех случаях, когда они показаны. Например, при депрессии только 30–50% людей достигают ремиссии после любой стартовой терапии, даже в контексте хорошо проведенного клинического исследования<sup>1</sup>. В конце концов, после нескольких попыток или комбинации лечения, большинство пациентов все же достигают ремиссии. Однако что, если вместо того, чтобы перебирать доступные методы лечения, которые потенциально могут принести пользу пациенту, мы могли бы с самого начала спрогнозировать правильное лечение для каждого конкретного человека?

Исследователи десятилетиями старались достичь этого. Изначально ученые пытались выявить конкретные факторы, определяющие ответ на лечение на основе теоретических обоснований, что привело к появлению исследований, сосредоточенных на отдельных переменных: стресс в раннем детстве, суицидальность, важные жизненные события или сопутствующие диагнозы. С тех пор продолжающийся поиск одной (или нескольких) истинных переменных проводился на разных уровнях: пациента (клинические характеристики, маркеры крови), его/ее мозга (структурная и функциональная нейровизуализация, церебральный кровоток, биоэлектрическая активность), его/ее генов (однонуклеотидные полиморфизмы, мутации/редкие генетические

варианты, вариации числа копий, экспрессия генов) и характеристик вмешательств (выбранный препарат или метод психотерапии, способ его доставки, терапевтический альянс). Если бы одна переменная могла точно предсказать реакцию на лечение, наши специалисты, вероятно, уже нашли бы ее. Вместо этого большинство выявленных переменных продемонстрировали небольшую объяснительную силу в отношении результатов лечения, и внимание исследователей, естественно, переключилось на многомерные модели, способные объединить множество меньших эффектов.

Машинное обучение – это набор статистических подходов и инструментов, которые очень хорошо подходят для обнаружения и агрегирования небольших эффектов с целью прогнозирования интересующего результата<sup>2</sup>. Это позволяет исследователям перейти от оценки небольшого числа переменных-предикторов (~10) к сотням и тысячам переменных или их комбинациям. При использовании данных методов существует множество потенциальных ловушек, но при правильном применении они предоставляют много возможностей для психиатрических исследований<sup>3,4</sup>. Они позволяют одновременно исследовать множество переменных, в том числе коррелирующих. Они уходят от аддитивных моделей и позволяют нам выявлять более сложные нелинейные закономерности. Они более естественным обра-

зом объединяют разрозненные типы данных, потенциально интегрируя клинические данные, геопространственную информацию и биологические данные в единый анализ. Открывая возможность использования мощных подходов, не основанных на построении гипотез, они позволяют обнаруживать менее интуитивные факторы, способные прогнозировать исходы лечения.

Внедрение машинного обучения в психиатрию – это больше чем просто добавление инструмента анализа для объединения и изучения больших наборов данных, оно знаменует собой смену парадигмы<sup>5</sup>. В течение многих лет мы использовали классические статистические подходы для подтверждения или опровержения конкретных гипотез. Теперь исследования машинного обучения смещают акцент на общую предсказательную силу модели, особенно на то, насколько точно она предсказывает желаемый результат в скрытом наборе данных. Исследования в этой области оцениваются в первую очередь по их потенциальному влиянию на клиническую практику: что наша модель может достоверно сказать о прогнозе для новых пациентов, и что мы можем сделать с этой информацией для улучшения лечебной практики.

В данной статье исследуются перспективы машинного обучения в прогнозировании исходов лечения в психиатрии. Однако есть ряд вещей, которые мы не будем подробно рассматривать. Это не учебник по машинному обучению<sup>6</sup>, мы не будем останавливаться на объяснении того, как оно работает<sup>2</sup> или спорах о том, что считать машинным обучением по сравнению с традиционной статистикой или «немашинным обучением». Мы не объясняем, как строить предсказательные модели<sup>7</sup> или как их проверять. Мы не сравниваем разные алгоритмические подходы, принципы их работы, или обстоятельства, при которых один может подходить больше, чем другой. Мы также избегаем различий между модераторами и медиаторами исходов лечения, а также того, предсказывает ли модель результаты специфично для лечения по сравнению с другими или прогнозирует результаты в более общем плане для нескольких видов лечения<sup>8</sup>. Наконец, мы не ставим целью сделать обзор всех социально-демографических и клинических переменных, которые использовались или могут быть использованы для прогнозирования ответа на лечение в психиатрии, обладающих наибольшей прогностической способностью при легкодоступности<sup>9,10</sup>.

Мы начнем с обсуждения методов машинного обучения, их сравнения с традиционными статистическими подходами и того, в какой степени машинное обучение добавляет ценности при исследовании. Далее мы перейдем к обзору вмешательств, при которых исследователи использовали методы машинного обучения для прогнозирования исходов: от фармако- и психотерапии до цифровых вмешательств и нейробиологического лечения. При этом мы выделим характеристики, которые сделали их “золотым стандартом”, и обсудим различные цели, которые могут быть достигнуты в различных контекстах. Далее мы сосредоточимся на потенциальной пользе электронных медицинских карт, данных со смартфонов и социальных сетей, а также данных генетики, электрофизиологии, нейровизуализации и когнитивного тестирования для разработки предсказательных моделей на основе машинного обучения. Наконец, мы поможем читателю понять: насколько близко мы подошли к реализации этих инструментов прогнозирования в реальной клинической практике и какие этические проблемы несут эти инструменты. Целью данной статьи является обзор исследований по психиатрии; любой акцент на депрессии не является преднамеренным, но он отражает тот факт, что большинство исследований в этой области проводилось на людях с данным психическим расстройством.

## ИМЕЕТ ЛИ МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ПО СРАВНЕНИЮ С ТРАДИЦИОННОЙ СТАТИСТИКОЙ?

Исследования машинного обучения обычно отличаются от традиционных исследований двумя способами. Первый – это упор на предсказание (объяснительная сила модели), а не на вывод (проверка гипотез). Второй – это сдвиг в сторону гибкости модели с возможностью одновременной обработки большого количества предикторов.

Прогнозирование можно выполнять без алгоритмов машинного обучения, и во многих исследованиях по-прежнему используются традиционные статистические методы, такие как логистическая регрессия. Фактически, когда допущения и требования к размеру выборки соблюдаются в разумных пределах, количество предикторов невелико ( $\leq 25$ ), а нелинейные эффекты относительно слабы, традиционные параметрические модели, вероятно, будут обладать хорошей предсказательной способностью. Несколько исследований не выявили преимуществ машинного обучения по сравнению с традиционной логистической регрессией, например, в прогнозировании устойчивости к лечению при депрессии<sup>11</sup>, исходах черепно-мозговой травмы<sup>12</sup> или серьезных хронических заболеваниях<sup>13</sup>.

В недавнем систематическом обзоре клинических моделей прогнозирования не было обнаружено различий в эффективности между машинным обучением и логистической регрессией<sup>14</sup>, хотя авторы рассмотрели в категории логистической регрессии некоторые продвинутые структуры, которые можно включить в машинное обучение: штрафующее слагаемое (penalization) (например, лассо, ридж/гребневая регрессия, эластичная сеть) и сплайны, которые могут ухватить нелинейность. Для таких заболеваний, как диабет и сердечная недостаточность, простые логистические модели хорошо себя зарекомендовали и прошли внешнюю валидацию в большей степени, чем модели машинного обучения<sup>15,16</sup>.

Преимущества подходов машинного обучения появляются, когда потенциальных предикторов много и/или их эффекты нелинейны. Многие алгоритмы машинного обучения способны обрабатывать большое количество предикторов даже в тех случаях, когда переменных предикторов больше, чем наблюдений, в силу встроенного контроля за переобучением. Например, ридж, лассо и эластичная сеть регрессии<sup>17</sup>, включая штрафующее слагаемое, которые заставляют коэффициенты регрессии быть ближе к нулю, чем в традиционных моделях линейной или логистической регрессии. Подходы машинного обучения также хороши для учета сложных, интерактивных или нелинейных эффектов. Например, модели, основанные на деревьях (tree-based models), способны оценивать множество потенциальных переменных и их комбинаций для выявления подгрупп, которые не могут быть выделены традиционными линейными моделями. Другой распространенный метод машинного обучения – это ансамбль (ensembling). Здесь несколько моделей подбираются на случайных выборках исходного набора данных, а затем используется среднее значение среди прогнозов каждой модели. Этот подход является ключевым элементом многих популярных методов машинного обучения: метода градиентного бустинга (gradient boosting machines) и случайного леса (random forests)<sup>18,19,20</sup>.

Ряд недавних исследований по прогнозированию исходов лечения в психиатрии продемонстрировали преимущества машинного обучения. Было обнаружено, что случайный лес и/или эластичная сеть регрессии<sup>21,22,23,24</sup>, а также метод опорных векторов (support vector machines)<sup>25</sup> превосходят традиционные методы регрессии. Крупномасштабные сравнения наборов контрольных данных неизменно пока-



| Таблица 1. Общие подходы к валидации, используемые в клинических исследованиях прогнозирования |   |
|--|---|
| Тест обобщаемости  | Описание  |
| Нет, определение <i>p</i> -значения  | Вся выборка используется для прогнозирования исхода, а <i>p</i> -значение отражает вероятность получения результата при отсутствии истинного эффекта. Исследование не может сказать ничего о трансляции и обобщении, потому что они не были протестированы.   |
| Кросс-валидация по отдельным объектам (Leave-one-out cross-validation)                         | Случайным образом исключается один объект. Модель обучается на оставшихся объектах и применяется к исключенному для оценки обобщения. Процедура повторяется для каждого объекта в наборе данных. Это простейшая форма кросс-валидации. Она дает оптимистично смещенные результаты.  |
| Кросс-валидация k-fold (K-fold cross-validation)   | Выборка случайным образом делится на подгруппы (так называемые «блоки»). Один блок исключается, а статистические модели обучаются на оставшихся объектах. Модели применяются к объектам в не учитываемом блоке, чтобы оценить возможность обобщения. Это распространенный метод уменьшения переобучения. Однако, когда данные взяты из одной выборки (даже если они собраны на нескольких объектах), требования к обобщению должны смягчаться.  |
| Кросс-валидация по одному участку (Leave-one-site-out cross-validation)                        | Вместо случайного исключения объектов теперь случайным образом исключаются участки. Модели обучаются на оставшихся и применяются к исключенным участкам. Это позволяет оценить возможность межсайтового обобщения, и этот же метод можно применить к любому другому определению группы, например, временным блокам, полу или этнической принадлежности. Требования к обобщению также должны смягчаться.   |
| Внешняя валидация (External validation)  | Модель, созданная в одном исследовании, применяется к совершенно другой выборке. Этот подход отражает высокую степень обобщения. Такой метод максимально близок к реальным условиям клинической практики, что усиливает доказательства обобщения и трансляционного потенциала (но не гарантирует их). Подход по-прежнему зависит от социально-демографической нерепрезентативности, смещений выборки или дизайнов исследований, не отражающих клиническую практику.   |
| Перспективная валидация (Prospective validation)   | Ранее созданная модель оценивается в идеально рандомизированном проспективном исследовании с условиями, максимально приближенными к клинической реальности, чтобы проверить, является ли инструмент безопасным и эффективным на практике. Перспективные валидационные исследования подтверждены тем же проблемами внешней валидности, что и другие клинические испытания (например, компенсация участникам и значимые конечные точки), и требуют больших размеров выборки, процесса набора участников без смещений и надлежащей клинической практики. Как и в случае с другими клиническими испытаниями, может потребоваться поэтапный процесс, чтобы сначала оценить осуществимость и безопасность на меньшей выборке, прежде чем переходить к широкой оценке эффективности. |

зывают, что машинное обучение превосходит традиционные методы<sup>26,27,28,29</sup>. В целом случайный лес, метод градиентного бустинга, регрессия с регуляризацией (regularized regression), метод опорных векторов и искусственные нейронные сети могут прекрасно работать, но ни один из них не будет иметь высокой эффективности во всех случаях.

Исследователи, как правило, стремятся максимизировать прогнозирующую способность, однако следует также учитывать и практические аспекты: объяснимость (explainability) или сложность включения большего числа переменных. В некоторых случаях предпочтительнее использовать более простые модели с низкой точностью прогнозирования или высокой обобщаемостью, поскольку они уже учитывают большинство эффектов<sup>30,31</sup>. В статистике нет универсального метода, и все алгоритмы прогнозирования сталкиваются с так называемым компромиссом отклонения-дисперсии<sup>2,32,33</sup>, где гибкость должна быть сбалансирована с риском переобучения. Чтобы методы машинного обучения учитывали более сложные эффекты, необходимы гораздо большие размеры выборки. Несмотря на то, что эти методы могут иметь дело с большим количеством потенциальных переменных-предикторов, тщательный предварительный выбор переменных повысит точность прогнозов.

В то время как традиционные исследовательские подходы сосредоточены на *p*-значениях для конкретных коэффициентов в модели, предсказательные исследования сосредоточены на общей объяснительной силе модели, R<sup>2</sup>, сбалансированной точности или площади, ограниченная кривой рабочих характеристик приемника (AUC). Предсказательные исследования требуют пристального внимания к подходам валидации, чтобы проверить, изучает ли модель существенные и непротиворечивые закономерности при переходе от одного набора данных к другому, или же модель просто усвоила особенности исходных обучающих данных. В таблице 1 обсуждаются различные виды валидации, которые проводятся в предсказательных исследованиях, от внутренних подходов, использующих только один набор данных, до подходов внешней валидации, которые используют данные из независимых сайтов, исследований, испы-

таний, стран или консорциумов для проверки обобщаемости модели. Структуры валидации, особенно внешняя валидация, имеют решающее значение для разработки надежных и полезных моделей и понимания того, может ли подобранная модель распространяться на скрытые данные в будущем<sup>34,35,36</sup>.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ В ПСИХИАТРИИ С ПОМОЩЬЮ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

### Лекарства

Прогнозирование исходов лечения психиатрическими препаратами – самая активная область исследований применения машинного обучения в психиатрии, так как с этого было проще всего начать. Исследования машинного обучения требуют больших объемов данных для построения предсказательных моделей, в идеале с четко обозначенными исходами, контролем над вмешательствами и соответствующими данными о пациентах до лечения. Это описывает большинство крупных клинических испытаний, а последние в психиатрии проводятся для оценки эффективности лекарств, вследствие чего исследования машинного обучения начинались с изучения терапевтического ответа на лекарства от депрессии, шизофрении или биполярного расстройства.

В таких исследованиях использовалась в основном информация из демографических бланков сбора данных и шкал клинических симптомов, в последнее время учитываются также генетические данные и нейровизуализация (обсуждаемые далее в этой статье). Несмотря на то, что данная область исследований наиболее активно развивалась, большинство полученных моделей еще не прошли проверку на внешних выборках. На сегодняшний день относительно небольшое количество инструментов прогнозирования, созданных исследователями психического здоровья, внедрено в клиническую практику<sup>37,38,39</sup>. Здесь мы сосредоточимся на примерах исследований, которые имели доста-

точную мощность, прошли внешнюю валидацию или оказались значимы в силу тех или иных особенностей.

Большинство исследований по прогнозированию исходов лечения сосредоточено на антидепрессантах, обычно используемых в острой фазе депрессии. Например, Chekroud и соавт.<sup>40</sup> выявили 25 переменных, которые до начала лечения наилучшим образом предсказывали ремиссию при приеме циталопрама в исследовании «Последовательные альтернативные методы лечения депрессии» (STAR\*D). Точность модели достигла 64,6%. Затем модель применили к данным другого клинического исследования, чтобы проверить, можно ли ее распространить на пациентов из полностью независимой популяции. Модель смогла предсказать ответ на два аналогичных режима приема антидепрессантов (эсциталопрам плюс плацебо и эсциталопрам плюс бупропион, каждый с точностью около 60%), но модель не предсказывала достоверно ремиссию для пациентов, принимавших венлафаксин плюс миртазапин (51%).

Пятью наиболее важными переменными для прогнозирования ремиссии в данной модели, были: исходная тяжесть депрессии, статус занятости, чувство беспокойства в течение последних семи дней (психомоторное возбуждение), снижение уровня энергии в течение последних семи дней и этническая принадлежность к чернокожим или афроамериканцам. Позднее исследование было воспроизведено Nie и соавт.<sup>41</sup>, которые аналогичным образом обучили модель прогнозированию исходов лечения циталопрамом с использованием легко доступной исходной информации. Команда обучила и протестировала модель на наборе данных STAR\*D и проверила ее на данных другого открытого исследования циталопрама с использованием<sup>22</sup> переменных предикторов, которые переключались между двумя испытаниями. Несмотря на незначительные различия при использовании разных алгоритмов, сбалансированная точность (BA) моделей составляла примерно 64–67%.

Более раннее исследование Perlis<sup>11</sup> показало, что возможная резистентность к лечению может быть также предсказана с самого начала. Автор разработал модель с использованием данных STAR\*D, которая могла предсказать, что человек не достигнет ремиссии после лечения двумя курсами антидепрессантов с AUC 0,71. Ранние доказательства этой концепции, в том числе исследование Perlis, не включали внешнюю валидацию, по крайней мере, частично из-за отсутствия независимых наборов данных с аналогичным дизайном испытаний, которые можно было бы использовать для этой проверки.

Вышеупомянутые исследования антидепрессантов определяли предикторы в рамках подхода, основанного на данных (data-driven way), то есть использовались все возможные исходные данные, к которым применялись методы машинного обучения, отбрасывающие нерелевантную информацию или позволяющие включить сразу несколько переменных. Однако выбор предикторов не всегда является независимым от гипотез, и априорные знания из научной литературы могут задавать направление при выборе переменных и дать хорошие результаты. Iniesta и соавт.<sup>42</sup> хотели предсказать ремиссию при депрессии у пациентов, получавших эсциталопрам или нортриптилин, используя только переменные, ранее подтвержденные как индивидуальные предикторы или модераторы ответа на лечение. Их модели предсказывали общий ответ на лечение с AUC 0,74, и ответ на эсциталопрам с AUC 0,75, но прогноз исходов применения нортриптилина не был статистически значимым. В последующей работе по включению генетических данных в модели<sup>43</sup> авторы предсказали ответ на эсциталопрам и нортриптилин с AUC 0,77.

Второй вариант использования машинного обучения для прогнозирования исходов лечения – это более точное определение подгрупп пациентов, симптомов или траекторий

развития симптомов, с последующим использованием этих подгрупп для составления более детальных прогнозов. Drysdale и соавт.<sup>44</sup>, используя кластеризацию, выделили среди 1188 пациентов с депрессией четыре «подтипа», или группы, на основе паттернов дисфункциональной связности в лимбической и лобно-стриарной сетях. Они разработали классификаторы для каждого депрессивного подтипа с помощью метода опорных векторов, а затем протестировали эти модели на независимом наборе данных, точно классифицируя 86,2% тестовой выборки. Впоследствии команда использовала подтипы для прогнозирования ответа на транскраниальную магнитную стимуляцию, но не проверила эти прогнозы на независимой выборке. Несмотря на то, что подход с выделением подтипов выглядит многообещающим, последующие методологические исследования выявили ряд проблем и ограничений<sup>45</sup>.

Chekroud и соавт.<sup>46</sup> использовали кластеризацию для определения групп симптомов и регрессию смешанных эффектов (mixed-effects regression), чтобы определить, имеют ли они разные варианты ответов. Три группы симптомов (аффективные, сон и атипичные) были последовательно выделены по двум распространенным психометрическим шкалам в двух независимых испытаниях лекарств – STAR\*D и «Комбинация лекарств для улучшения исходов депрессии» (COMED). Впоследствии авторы использовали данные STAR\*D для градиентного бустинга (по одной для каждой комбинации кластера и группы лечения), обнаружив некоторое улучшение способности кластеров симптомов прогнозировать исходы общей тяжести. Тот же подход к кластеризации симптомов был эффективен в исследовании лечения подростков<sup>47</sup>.

Другие исследователи сначала использовали growth mixture modeling<sup>48</sup> или finite mixture modeling<sup>49</sup>, чтобы определить варианты терапевтического ответа: «быстрая и стабильная ремиссия», «устойчивый ответ» или «поздний рецидив». Затем были разработаны модели машинного обучения, пытающиеся предсказать конкретный ответ пациента на лечение. Этот подход потенциально более устойчив к шуму, который естественным образом присутствует, и в меньшей степени зависит от способа определения результатов в исследованиях – например, от того, определяется ли ремиссия как 5 баллов в Опроснике здоровья пациента-9 (PHQ-9) или 5/6 баллов по Быстрому опроснику депрессивной симптоматики (Quick Inventory of Depressive Symptomatology, QIDS)<sup>48,49</sup>. Однако этот подход основан на доступности повторных измерений.

Исходы медикаментозного лечения депрессии лучше изучены в связи с широкой распространенностью этого состояния и имеющихся данных, но этот подход также применялся для других психических состояний. Для прогнозирования исходов шизофрении Koutsouleris и соавт.<sup>25</sup> использовали данные Европейского испытания первого эпизода шизофрении (EUFEST, N=344), опираясь на показатели глобальной оценки функционирования с использованием метода опорных векторов, и подтвердили десять наиболее прогностически важных функций на невидимой выборке из 108 пациентов со сбалансированной точностью 71,7%. Наиболее ценными предикторами были психосоциальные переменные, а не данные о симптомах: безработица, плохое образование, функциональный дефицит и неудовлетворенные психосоциальные потребности.

В отношении шизофрении Leighton и соавт.<sup>50</sup> не только успешно предсказали ответ на медикаментозное лечение при первом психотическом эпизоде, но и подтвердили результаты на двух независимых выборках. Сначала они определили предикторы, которые были доступны в трех исследованиях – двух когортах исследования «Оценка развития и влияния услуг раннего вмешательства» (Evaluating the Development and Impact of Early Intervention Services,

EDEN) в Англии, набранных из Национальной службы здравоохранения (NHS) в Шотландии, и датском клиническом исследовании OPUS. Это позволило им построить и протестировать согласованные модели в трех исследованных для прогнозирования четырех результатов, отражающих различные аспекты выздоровления: симптоматическая ремиссия, социальное восстановление, профессиональное восстановление и качество жизни. Затем они использовали логистическую регрессию с эластичной сетью регуляризации для определения наиболее релевантных предикторов в исследовании EDEN (N=1027) – так же, как Cherkroud и соавт.<sup>40</sup> – для определения меньшего подмножества переменных, которые все еще могли бы предсказывать результаты, но требовали меньших усилий по сбору данных, что облегчило бы возможность клинического применения. Эти модели, обученные на выборке EDEN, достигли значений AUC для внутренней валидации от 0,70 до 0,74 (в зависимости от конкретного исхода). При тестировании во второй шотландской когорте AUC варьировала от 0,68 до 0,87. В испытании OPUS варьировала от 0,57 до 0,68.

Прогнозирование лекарственного ответа при других психических расстройствах исследовано хуже. В двух исследованиях<sup>51,52</sup> для прогнозирования ответа на широко распространенные кветиапин и литий использовалась исходная социально-демографическая, клиническая информация и данные семейного анамнеза, обычно используемые при биполярном расстройстве. Хотя обе полученные модели имели значимую производительность, ни одна из них не была проверена на независимых выборках, а одна включала 180 переменных для прогноза<sup>51</sup>, что затрудняет ее клиническое использование.

## Психотерапия

Исторически сложилось так, что исследования по прогнозированию исходов лечения в психотерапии были сосредоточены на теоретически выделенных отдельных переменных, которые могли бы модерировать результаты лечения. Лишь относительно недавно исследователи-психотерапевты применили подходы машинного обучения для прогнозирования исходов лечения<sup>53</sup>. Даже среди этих исследований исторический фокус на модераторах психотерапевтических эффектов сохранился, что побудило различать «прогностические» и «предписывающие» модели. Прогностические модели – это модели, которые предсказывают, наступит ли улучшение у пациента после данного лечения. Предписывающие модели предсказывают, какое из двух (или более) методов лечения лучше всего подходит для конкретного пациента<sup>54</sup>. Обе модели могут применяться в клинической практике, даже если отвечают на несколько разные вопросы. Различия стали стираться после недавних попыток построить предписывающие модели путем разработки нескольких прогностических моделей для разных видов лечения и последующего сравнения их результатов<sup>55</sup>.

В ранней работе Lutz и соавт.<sup>53</sup> использовали моделирование при помощи алгоритма ближайших соседей (nearest neighbor modeling) для прогнозирования скорости изменения симптомов и вариативности от сеанса к сеансу. Модели были основаны на параметрах возраста, пола и исходной оценке симптомов. По сравнению с моделями без использования машинного обучения, прогнозы моделирования при помощи алгоритма ближайших соседей в большей степени коррелировали с фактическими значениями скорости изменения, но не вариативностью от сеанса к сеансу.

С тех пор в психотерапии получили распространение другие подходы к прогнозированию. DeRubeis и соавт.<sup>56</sup> разработали метод многомерного моделирования, известный как «индекс персонализированного преимущества»

(PAI), который, используя эффект взаимодействия исходных переменных и условий лечения, предсказывает, будет ли пациент лучше реагировать на антидепрессанты по сравнению с когнитивно-поведенческой терапией (КПТ). На выборке из 154 человек клинически значимое преимущество (PAI $\geq$ 3) в пользу одного из методов лечения было предсказано для 60% пациентов. Когда эти пациенты были разделены на тех, кто рандомизированно получал «оптимальное» лечение, и тех, кому было назначено «неоптимальное» лечение, исход в первой группе оказался лучше (d=0,58, 95% ДИ: 0,17–1,01). Подобные подходы были разработаны другими группами<sup>55,58</sup> и усовершенствованы за счет<sup>59</sup> машинного обучения для создания более точных прогнозов и включения большего количества переменных.

С тех пор в ряде исследований пытались предсказать вероятность пользы для конкретного пациента того или иного доказательного метода психотерапии<sup>55,59</sup>. Были предприняты попытки определить, какой из двух (или более) видов психотерапии может оказаться более эффективным для конкретного пациента<sup>60,61</sup>, и на что лучше будет реагировать пациент: на психотерапию или лекарства<sup>56</sup>. Недавний обзор<sup>62</sup> выявил в общей сложности 44 исследования, в которых была разработана и протестирована модель машинного обучения, но только семь из них сообщили о возможности применения этого инструмента. Поскольку большинство психотерапевтических исследований дорогостоящие и редко обладают большим размером выборки, некоторые считают, что сначала может потребоваться разработка прогностических моделей с использованием больших наборов данных наблюдений<sup>63</sup>.

Подходы в стиле PAI, которые рассчитывают лечение через взаимодействие переменных, быстро приводят к анализу прогнозирования высокой размерности, склонному к переобучению (или требующему очень больших размеров выборки). Используя данные двух голландских рандомизированных исследований, van Bronswijk и соавт.<sup>60</sup> изучили, могут ли модели PAI, разработанные на одном наборе данных клинических испытаний, успешно распространяться на независимый набор данных. И хотя модели имели статистически значимую производительность в испытаниях, использованном для их обучения, они не распространились на другое клиническое испытание прогнозирования преимуществ КПТ по сравнению с межличностной терапией (ЛТ) при депрессии.

В литературе по психотерапии есть другие предсказательные модели, потенциально оптимизирующие важные аспекты ухода за пациентами. Например, были разработаны модели<sup>64,65</sup>, которые позволяют психиатрам выбирать лечение с низкой или высокой интенсивностью на основе ожидаемого прогноза. В других исследованиях предпринималась попытка деконструировать содержание традиционного курса психотерапии, чтобы предсказать, какие компоненты лечения и в каком порядке должны быть реализованы в рамках данного вмешательства<sup>66,67,68</sup>. Новые направления также используют машинное обучение для подбора пациентам конкретных терапевтов<sup>69</sup>, воспроизведения человеческих оценок и суждений<sup>70,71</sup> и использования методов обработки родного языка (natural language) для выявления паттернов взаимодействий терапевта и пациента, которые предсказывают ответ на лечение<sup>72,73</sup>.

В целом применение машинного обучения для прогнозирования ответа на психотерапию находится на ранних стадиях разработки<sup>62</sup>. Однако заметное исключение можно найти в хорошо разработанной литературе по рутинному мониторингу результатов и «обратной связи». Она включает отслеживание реакции пациента на лечение в режиме реального времени путем ввода его/ее собственной оценки результатов/симптомов в автоматизированную систему, ко-



торая сравнивает его/ее ответ с прогнозируемой траекторией улучшения, полученной на основе клинических данных и традиционного статистического анализа (например, продольных многоуровневых/смешанных моделей и моделирование кривой роста (growth curve modelling)). В настоящее время проведено более 20 рандомизированных контролируемых испытаний и несколько метаанализов, показывающих, что такие модели клинического прогнозирования могут улучшить исходы лечения<sup>74</sup>.

В дополнение к моделям, изучающим дифференцированный ответ на лечение и оптимизацию лечения, в литературе по психотерапии можно обнаружить исследования адекватной мощности, прогнозирующие общий ответ на лечение на основе социально-демографических и клинических переменных, как и в фармакотерапевтических клинических испытаниях. Buckman и соавт.<sup>75</sup> построили девять различных моделей, используя симптомы депрессии и тревоги, социальную поддержку, употребление алкоголя, и жизненные события, для прогнозирования редукции депрессивных симптомов после 3–4 мес. лечения в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. Модели были обучены на данных трех клинических испытаний (N=1722) и протестированы в трех независимых исследованиях (N=1136). Все модели предсказывали ремиссию лучше, чем нулевая модель, использующая только тяжесть депрессии после исходного уровня. Green и соавт.<sup>76</sup> также предсказали редукцию депрессивных симптомов на психотерапии у 4393 пациентов из общественных служб здравоохранения (community health service). Они обнаружили, что модель с пятью исходными переменными (исходная тяжесть тревоги и депрессии, этническая принадлежность, депривация и пол) предсказывала уменьшение симптомов тревоги и депрессии с точностью до 74,9%. Количество посещенных/пропущенных сеансов также было важным фактором, влияющим на ответ на лечение.

## Цифровая КПТ

В последние годы вмешательства в области психического здоровья в онлайн-формате рассматриваются как многообещающий подход, уменьшающий препятствия для оказания помощи. Растет число доказательств эффективности как управляемой, так и неуправляемой (бесконтрольной) формы лечения<sup>77,78</sup>. Такие вмешательства, как интернет-КПТ (internet-based CBT, iCBT), идеально подходят для применения методов машинного обучения из-за возможности продольного стандартизированного сбора данных в большом масштабе и прямого включения выходных данных во вмешательства на базе онлайн или приложений. Например, при контролируемом лечении инструменты машинного обучения могут обеспечивать обратную связь с терапевтами или предупреждать о рисках. Они могут быть использованы для проведения своевременных адаптивных вмешательств<sup>79</sup>. Приложения на смартфоне открывают возможность автоматического сбора данных с датчиков для определения поведенческих маркеров<sup>80</sup>, что, бесспорно, открывает множество возможностей для индивидуальных вмешательств, и вызывает ряд этических вопросов и потенциальных проблем с конфиденциальностью.

Прогнозирование исходов iCBT на основе машинного обучения имеет преимущества с точки зрения простоты использования, например, за счет предоставления интегрированной поддержки принятия решений для курирования пациента. Однако большая часть существующих работ по прогнозированию исходов носила исследовательский характер и проводилась на маленьких выборках. Различия заключались в подходах, одни из которых использовали только исходные данные (до лечения) и применялись для выбо-

ра лечения, другие же использовали данные, собранные в ходе лечения, например регулярные оценки результатов или экологические ситуативные оценки (ecological momentary assessment, EMA).

Первопроходцы в этой области Lenhard и соавт.<sup>81</sup> изучили, как исходные клинические переменные могут быть использованы для прогнозирования исходов лечения на 61 подростках в испытании iCBT при обсессивно-компульсивном расстройстве. В то время как многомерная логистическая регрессия (multivariable logistic regression) не обнаружила значимых предикторов, четыре исследованных алгоритма машинного обучения смогли предсказать ответ на лечение с точностью от 75 до 83%.

Flugate и соавт.<sup>82</sup> в исследовании на выборке из 88 пациентов, учитывая демографические, клинические данные, а также связанные с терапией предикторы надежности лечения и терапевтического альянса, оцениваемые на 2-й неделе лечения, использовали алгоритм случайного леса для прогнозирования ремиссии после iCBT при дисморфофобическом расстройстве, сравнивая результаты с логистической регрессией. Случайный лес достиг точности прогноза 78% после лечения, и меньшую точность при дальнейших наблюдениях. Наиболее важными предикторами были симптомы депрессии, надежность лечения, терапевтический альянс и исходная тяжесть расстройства.

van Breda и соавт.<sup>83</sup> добавили данные EMA к моделям с исходными показателями в исследовании, прогнозирующем исходы для пациентов, получающих смешанную терапию (личная КПТ и iCBT) или лечение в обычном режиме. Такой подход не улучшил точность прогнозов.

Эффективность интервенций цифровой когнитивно-поведенческой терапии опосредована вовлечением пациентов<sup>84</sup>. Подробные данные о взаимодействии с пациентами могут быть собраны автоматически в ходе онлайн-вмешательств или посредством приложений. Учитываться может просмотр контента, выполнение упражнений и взаимодействие с клиницистами<sup>85</sup>. Данные могут использоваться в предсказательных моделях, что имеет конкретный практический выход (например, определение потребности в более частых контактах с терапевтом для более активного вовлечения пациента). Chien и соавт.<sup>86</sup> проанализировали данные о взаимодействии от 54 604 пациентов, использующих поддерживающие онлайн-вмешательства при депрессии и тревоге. Скрытая марковская модель использовалась для определения пяти подтипов вовлечения. Более вовлеченные пациенты в целом достигали лучших исходов, но наиболее значимых результатов достигали те, кто завершили изучение контента с ключевыми компонентами КПТ (т.е. когнитивную реструктуризацию и поведенческую активацию) в течение первых двух недель программы, несмотря на то, что на вмешательство не тратилось много времени. Эта работа демонстрирует возможность сбора подробных данных о взаимодействии и результатах в любом масштабе.

Терапевтический альянс и содержание текста в упражнениях можно анализировать с помощью методов анализа тональности текста<sup>87</sup>. Анализ текстов пациентов может быть встроен в инструменты обратной связи для терапевта (в контролируемых вмешательствах) или использоваться в предсказательных моделях. Ewbank и соавт.<sup>3</sup> провели анализ 90 934 стенограмм сеансов (КПТ посредством текстовых сообщений в режиме реального времени). Для автоматической категоризации стенограмм по характеристикам, связанным с компетенциями КПТ, использовалось глубокое обучение, после чего с помощью многомерной логистической регрессии оценивалась связь с исходами лечения. Ряд особенностей, среди которых была «терапевтическая похвала», ассоциировались с большими шансами на улучшения состояния.



Chikersal и соавт.<sup>88</sup> проанализировали 234 735 сообщений, отправленных клиентам в рамках iCBT, изучая стратегии поддержки. Авторы стремились выявить стратегию, сильнее всего коррелирующую с клиническим исходом. Они использовали метод k-средних, чтобы определить терапевтов, чьи сообщения были связаны с «сильным», «средним» или «слабым» улучшением исходов терапии, оцененных с помощью PHQ-9 и Генерализованного тревожного расстройства-7 (Generalized Anxiety Disorder-7, GAD-7). Сообщения самых успешных терапевтов были сформулированы более позитивно и обнадеживающе, там чаще использовались местоимения первого лица множественного числа, текст был написан менее абстрактным языком, и в целом чаще обсуждалось социальное поведение. Затем к лингвистическим характеристикам сообщений был применен поиск ассоциативных правил для определения контекста, при котором конкретные стратегии поддержки обладают большей эффективностью. Для менее вовлеченных пациентов с лучшим исходом ассоциированы более длинные, позитивные и поддерживающие сообщения. Для более вовлеченных клиентов – сообщения с меньшим количеством негативных слов и абстрактных понятий и большим количеством ссылок на социальное поведение. Такие результаты могут быть использованы при разработке учебных материалов для терапевтов.

Можно также попытаться предсказать, будет ли пациент получать помощь или прекратит лечение. Wallert и соавт.<sup>89</sup> работали над прогнозированием приверженности онлайн-терапии симптомов депрессии и тревоги у людей, перенесших инфаркт миокарда. Анализ использовал лингвистические особенности текстов домашних заданий, а также демографические и клинические характеристики. Самыми сильными предикторами приверженности был кардиологический страх, пол и количество слов в первом домашнем задании.

## Нейробиологические методы лечения

Для лечения тяжелой и резистентной депрессии существуют и нейробиологические методы: транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и электросудорожная терапия (ЭСТ). С учетом потенциальных рисков, побочных эффектов этих методов и их стоимости сформировалась потребность в определении тех, для кого эти методы будут наиболее безопасны и эффективны.<sup>90,91,92</sup>

В недавних обзорах были изучены предикторы ответа на лечение ТМС и риска рецидива у пациентов с депрессией.<sup>92,93,94</sup> Исследования ТМС с большим количеством женщин среди пациентов имели более высокий размер эффекта, что позволило рассматривать пол как предиктор исходов лечения ТМС<sup>95</sup>. Несколько исследований изучали нейробиологические предикторы ответа на ТМС, однако результаты в настоящее время противоречивы.<sup>92</sup> Небольшой размер выборки обычно означает, что методы машинного обучения, скорее всего, будут переобучаться и дадут результаты, которые нельзя будет воспроизвести в дальнейшем.

Попытки предсказать исходы лечения ЭСТ в основном являются традиционными исследованиями ассоциаций. Некоторые из них определили ряд воспроизводимых переменных. Лучшие исходы были обнаружены среди пожилых пациентов, пациентов с психотической депрессией, лиц с высокими суицидальными намерениями и тех, у кого проявляются ранние изменения симптомов (exhibit early symptom changes)<sup>90,96</sup>. Однако из-за небольших размеров выборок и отсутствия рандомизации, в этой области не наблюдается особого прогресса, что также препятствует применению методов машинного обучения.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ МЕДИЦИНСКИХ КАРТ, ДАННЫХ СО СМАРТФОНА И СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЕЙ

Электронные медицинские карты (EHR) все шире применяются в системах здравоохранения. Они содержат данные о ходе лечения на каждого пациента. Эта информация может оказаться весьма полезной для построения предсказательных моделей, легко интегрируемых впоследствии в клиническую практику<sup>97</sup>. Данные EHR можно разделить на два типа: структурированные закодированные данные – диагностические коды, коды процедур, коды лабораторий и рецептов лекарств; и неструктурированные данные, т.е. клинические заметки и другая текстовая документация, которую можно обрабатывать лингвистическими методами с использованием оригинального языка.

Потенциал данных EHR для прогнозирования исходов лечения в психиатрии основывался преимущественно на изучении депрессии, но существуют примеры данных и о лечении биполярного расстройства<sup>98</sup> и шизофрении<sup>99</sup>. Машинное обучение на данных EHR выявило: 1) людей, которые с большей вероятностью прекратят прием антидепрессантов сразу после начала<sup>100</sup>, 2) тех, у кого будет стабильный терапевтический ответ на антидепрессанты<sup>101</sup>, и 3) тех, у кого инвертируется фаза после начала приема антидепрессантов и обнаружится биполярное течение<sup>102</sup>. Исследования показали многообещающие, хотя и скромные на данный момент, и еще не имеющие клинического применения результаты.

Применяя логистическую регрессию и подходы случайного леса, Pradier и соавт.<sup>102</sup> использовали демографические и структурированные данные EHR (то есть диагностические коды, коды лекарств и процедур), доступные на момент первичного назначения, для прогнозирования отказа от лечения одним из девяти наиболее распространенных антидепрессантов. Хотя средняя AUC была ниже 0,70, они обнаружили, что включение данных EHR значительно улучшило прогнозирование отказа от лечения по сравнению с использованием исключительно демографической информации. Также было обнаружено, что прогностическая эффективность варьировалась в зависимости от типа антидепрессанта (AUC до 0,80 для эсциталопрама) и того, кто назначает препарат (более высокая точность среди лиц, находящихся на лечении у психиатров).

Hughes и соавт.<sup>101</sup> применили логистическую регрессию и сверхрандомизированные деревья (extremely randomized trees) на демографических и структурированных данных EHR для прогнозирования непрерывности общего и специфического лекарственного лечения у пациентов, получающих любой из 11 антидепрессантов. Средняя наблюдаемая AUC 0,63–0,66 и аналогичные показатели были на каждом отдельном этапе оценки.

В тех случаях, когда данные оценки симптомов (например, PHQ-9) были доступны для меньших когорт EHR (например, N<2,500)<sup>103</sup>, модели лассо, включающие демографическую информацию, структурированные и неструктурированные данные EHR и исходную оценку симптомов, показали эффективность в прогнозировании регресса депрессивных симптомов для медикаментозного лечения (AUC=0,66) и психотерапии (AUC=0,75). Однако наиболее важным предиктором в этих моделях была оценка исходных симптомов. Такие модели станут актуальны для прогнозирования исходов в крупномасштабных системах здравоохранения тогда, когда оценка симптомов будет постоянно регистрироваться в EHR.

Ключевой проблемой при использовании данных EHR для прогнозирования исходов лечения в психиатрии является то, как определять интересующий исход на основе доступной клинической информации. Обычно это требует

установления четких правил, где соответствующие характеристики EHR наблюдаются или не наблюдаются в течение пациентов в течение определенного периода. Например, отказ от лечения определялся Pradier и соавт.<sup>100</sup> по наличию рецепта менее чем через 90 дней после начала лечения антидепрессантом, без указаний на альтернативные психиатрические вмешательства. Стабильным применением антидепрессантов считалось наличие двух или более кодов рецептов на антидепрессанты с разницей не менее 30 дней в течение периода не менее 90 дней, с дополнительными правилами о максимальном промежутке времени между ближайшими кодами рецептов и другими показателями наличия лекарства<sup>101</sup>.

Данные EHR являются многомерными, они включают десятки тысяч возможных диагностических кодов в дополнение к кодам лекарств и процедур. Методы машинного обучения могут хорошо моделировать сложные взаимодействия с помощью разнообразного набора предикторов из EHR, а также уменьшать их количество. В исследовании стабильности лечения антидепрессантами Hughes и соавт.<sup>01</sup> применили контролируемое тематическое моделирование с использованием скрытого распределения Дирихле, чтобы сократить 9256 закодированных характеристик EHR до 10, и обнаружили, что классификатор, основанный на наборе из 10 предикторов, показал производительность, сопоставимую с логистической регрессией, основанной на многомерном наборе функций. Использовался и более простой метод с выбором только тех диагностических кодов, которые соответствуют порогу частоты в популяции пациентов<sup>100</sup>.

Смартфоны способны предоставить различные виды данных, которые трудно получить другими способами. Их ключевая особенность заключается в том, что они содержат множество датчиков, пассивно регистрирующих различные сигналы. Пассивные данные со смартфона учитывают динамические показатели качества сна, упражнений, частоты пульса, геопространственного местоположения, использования языка и моделей общения<sup>80,104</sup>. Методы машинного обучения незаменимы для работы с такого рода данными<sup>105</sup>. В имеющихся исследованиях, применяющих машинное обучение для прогнозирования исходов для психического здоровья с использованием пассивных данных, как правило, использовались скромные выборки от 7 до 70 участников. Маленький размер выборки в таких условиях скорее способствовал доказательству и обоснованности самого принципа, нежели получению обобщаемых результатов<sup>80,106,107,108</sup>. Мобильные телефоны также способствуют сбору EMA данных, позволяющих исследователям проводить измерения через небольшие промежутки времени (например, несколько раз в день). Кроме того, возможность нейрокognитивных измерений с помощью смартфонов выглядят многообещающим способом масштабируемого сбора когнитивных данных<sup>109,110</sup>.

В нескольких исследованиях для прогнозирования исходов лечения использовались данные смартфонов. Анализируются текстовые данные из электронных писем для прогнозирования ответа на лечение у пациентов с социальной тревожностью<sup>111</sup>, данные EMA для прогнозирования изменений самооценки в результате онлайн-вмешательства<sup>112</sup> и данные EMA для прогнозирования ответа на лечение у пациентов с депрессией<sup>83</sup>. В исследовании, прогнозирующем исходы депрессии, модель, включающая данные EMA, не превосходила модель, использующую исходные характеристики<sup>83</sup>.

Социальные сети позволяют исследователям получать доступ к большим объемам данных, касающихся использования языка и онлайн-активности. Однако, насколько нам известно, эти данные еще не использовались для прогнозирования ответа на лечение. Один из компромиссов между

включением различных типов данных – это легкость сбора и количество по сравнению с качеством данных. Зачастую эти данные сопровождаются сильным шумом, который может помешать идентифицировать значимые шаблоны и сигналы. Новые методы топологического машинного обучения устойчивы к шуму и позволяют извлекать дескрипторы формы и структуры данных, способных повысить производительность для анализа в разных временных точках<sup>113</sup>. Данные с повторными измерениями могут быть полезны для проверки гипотез, поскольку размер выборки может компенсировать повышенный шум данных<sup>114</sup>.

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАННЫХ ГЕНЕТИКИ, ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ, НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ И КОГНИТИВНЫХ ТЕСТИРОВАНИЙ** **Генетика**

Методы машинного обучения – это привлекательный аналитический подход для сопоставления генетических данных с прогнозированием ответа на лечение в психиатрии. Машинное обучение делает акцент именно на предсказании, а не на ассоциации, с помощью него можно обнаруживать взаимодействия между локусами, обрабатывать корреляцию и не иметь при этом заранее определенной статистической модели<sup>115</sup>.

Машинное обучение на генетических данных использовалось для улучшения возможности прогнозировать исход лечения для ряда заболеваний, в том числе рака<sup>116,117</sup> и гипертонии<sup>118</sup>.

Возможность генов влиять на ответ на медикаментозное лечение была исследована фармакогеномикой. Более раннее исследование, использующее комплексный анализ признаков на уровне генома в выборке из 3000 пациентов с депрессией, показало, что общие генетические вариации могут объяснить до 42% наблюдаемых индивидуальных различий в ответе на лечение антидепрессантами<sup>119</sup>, что предполагает моделирование общих генетических вариаций полезным инструментом для прогнозирования. Однако результаты фармакогеномных исследований на данный момент дают мало результатов<sup>120</sup>.

Полигенные оценки – распространенный метод количественной оценки общего вклада генетических вариаций в проявление конкретных признаков<sup>121</sup>. Полигенные ассоциации с ответом на лечение были исследованы на относительно небольших выборках (большинство  $N < 1000$ ) и продемонстрировали противоречивые результаты<sup>122,123,124,125</sup>. Например, полигенные оценки большого депрессивного расстройства и шизофрении не позволяют достоверно прогнозировать эффективность антидепрессантов (по улучшению симптомов) в классических исследованиях, таких как “Геномные терапевтические препараты для лечения депрессии” (Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression, GENDEP) и STAR\*D<sup>123</sup>. Оценки были основаны на более раннем полногеномном поиске ассоциаций (GWAS) и, вероятно, были недостаточно мощными. Мощные GWAS ответа на антидепрессанты дали смешанные результаты: одно исследование выявило наборы генов, влияющих на ответ на бупропион<sup>126</sup>, а другое не обнаружило каких-либо значимых результатов в отношении резистентности к антидепрессантам<sup>127</sup>. Необходимо проведение широкомасштабного GWAS метаанализа. Еще меньше исследований изучали связь общих генетических вариаций с ответом на другие методы лечения: психотерапию<sup>125</sup> или ЭСТ<sup>128</sup>.

Данные о метилировании ДНК и экспрессии генов изучались в сочетании с фенотипическими наборами демографических и клинических переменных по их способности предсказывать ответ на несколько лекарств. В недавнем обзоре<sup>129</sup> было указано, что генетическое предсказание

терапевтических исходов при депрессии является наиболее многообещающим<sup>43,130,131,132,133</sup> с общей точностью 0,82 (95% ДИ: 0,77–0,87)<sup>134</sup>. Модели, сочетающие несколько типов данных: данные экспрессии периферических генов, нейровизуализации и клинических переменных, достигли значительно более высокой точности<sup>134</sup>.

Модели, основанные на деревьях, оказались самыми популярными методами машинного обучения, за ними следовали штрафующее слагаемое, метод опорных векторов и глубокое обучение<sup>129</sup>. Исследования были довольно разнообразными по дизайну, методам, реализации и валидации, что ограничивало нашу способность выяснить, в какой степени машинное обучение с генетикой может предсказать ответ на антидепрессанты.

Были рассмотрены доказательства для оценки полигенного риска по сравнению с методом опорных векторов для прогнозирования резистентной шизофрении на основе данных GWAS35. И несмотря на то, что метод опорных векторов больше подходит для учета сложных генетических взаимодействий, традиционный подход оценки полигенного риска показал более высокую точность для классификации резистентности к лечению<sup>115</sup>.

Несмотря на многочисленные попытки использовать разные виды генетической информации, результаты до сих пор не достаточно убедительные или точные, чтобы поддерживать использование данных подходов в клинической практике<sup>136,137</sup>. В будущем, пока не станут доступными новые аналитические методы для извлечения сигнала из генома или не появится лучшее понимание генетической основы психических заболеваний, наиболее многообещающим подходом является интеграция генетической информации в многомерный анализ, для возможного улучшения производительности моделей<sup>133,137</sup>.

## Электрофизиология и нейровизуализация

Идея принимать терапевтические решения на основе характеристик мозга интуитивно привлекательна и эмпирически хорошо обоснована. Систематические обзоры и мета-анализы показывают, что терапевтические исходы связаны с различиями мозга до и после лечения, то есть сам мозг меняется в результате терапии<sup>138,139,140,141,142,143,144,145</sup>. Однако в исследованиях с традиционными статистическими подходами размер эффекта был слишком низким для перехода от статистической значимости к клинической эффективности, внешняя валидация оценивалась редко, размеры выборки были небольшими, методологическая и локальная дисперсия была высокой, и зачастую методы не подходили для интеграции в клиническую практику из-за соотношения затрат и выгоды (например, в случае позитронно-эмиссионной томографии) или зависимости от экспериментальных протоколов, которые недоступны в большинстве клинических условий<sup>138,139,143,145,146</sup>. Подходы машинного обучения дают надежду на преодоление этих барьеров. Предварительные обзоры, сравнивающие точность, внушают оптимизм, предполагая превосходство прогнозов лечения по сравнению с традиционными статистическими методами<sup>134</sup>.

В более ранних исследованиях машинное обучение применялось для выявления ответа на клозапин при психозе<sup>147</sup> и на селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) при депрессии<sup>148,149,150</sup>, но большинство исследований было сосредоточено на прогнозировании исходов стимуляции мозга при депрессии<sup>148,151,152,153,154,155</sup>. Например, Corlier и соавт.<sup>156</sup> обнаружили, что альфа-спектральная корреляция может использоваться для измерения связности ЭЭГ, которая затем может предсказать ответ на повторяющуюся TMS (rTMS), используя кросс-валидированную логистическую регрессию с точностью 77% в подгруппе людей с депрессией. Этот показатель увеличился до 81%

при добавлении в анализ клинических симптомов депрессии. Большинство исследований сообщают о точности прогнозов >80% на основе пилотных выборок, состоящих примерно из 50 случаев или менее<sup>155</sup>, что отражает высокую вероятность систематической ошибки и переобучения. Аналогичная ситуация наблюдается для магнитно-резонансной томографии (МРТ)<sup>157</sup>.

Для прогнозирования лечения использовалась и функциональная МРТ (фМРТ) с выполнением заданий<sup>158</sup>. Например, моделирование взаимодействия миндалины со стрессом в раннем возрасте во время экспериментального задания для прогнозирования исхода лечения антидепрессантами<sup>159</sup>. Или использование реакции оборонительного рефлекса для прогнозирования исхода лечения панического расстройства<sup>160,161</sup>. Подобные предсказательные модели с выполнением заданий были построены в исследованиях КПП<sup>162</sup> или ответа на антидепрессанты<sup>162,163,164</sup>. Однако в фМРТ с выполнением заданий трансляционный потенциал ограничен из-за использования длительных и методологически сложных экспериментальных парадигм. ФМРТ в состоянии покоя – популярная альтернатива, так как она измеряет релевантную для поведения, синхронизированную активность сети нейронов в состоянии покоя, а протоколы визуализации можно легче согласовать между различными сканерами<sup>165</sup>. Исследования в этой области продемонстрировали схожую точность для КПП<sup>166</sup>, психотерапии, сфокусированной на травме<sup>167</sup>, лечения антидепрессантами<sup>168</sup> и антипсихотиками<sup>169</sup>, а также продемонстрировали прогностическую точность для ЭСТ<sup>165,170</sup>.

Проблемой функциональной визуализации является надежность сканеров, особенно в неэкспериментальных клинических условиях. Структурная нейровизуализация может предоставить возможность для более быстрого внедрения в существующие клиническую практику. Большинство исследований фокусировались на измерении серого вещества и прогнозировании эффекта от ЭСТ, при этом использовались подходы измерения всего мозга<sup>171</sup>, региональные измерения<sup>172</sup> и комбинации методов нейровизуализации<sup>173</sup>. Измерения белого вещества (например, диффузионно-тензорной визуализация) встречались реже.

В целом отсутствие многоцентровых исследований и внешней валидации отражает то, что изучение в данной области находится на пилотной стадии. Результаты можно интерпретировать как многообещающие, но скорее экспериментальные. Согласуются ли результаты применения машинного обучения с низким размером эффекта, обнаруженным с помощью классических статистических подходов, остается открытым вопросом<sup>143,145</sup>.

## Когнитивное тестирование

Когнитивное тестирование – это простой метод косвенной оценки функционирования мозга, исторически связанный с исходами лечения. Несмотря на то, что тестирование может занимать много времени и быть дорогостоящим, если его проводит обученный нейропсихолог, более современные вычислительные методы могут облегчить эффективные цифровые оценки, хорошо подходящие для машинного обучения, в том числе за счет пассивного сбора данных со смартфона, как было описано выше<sup>80,114,174</sup>.

Etkin и соавт.<sup>175</sup> провели пилотные исследования в рамках международного “Исследования по прогнозированию оптимального лечения депрессии” (Study to Predict Optimized Treatment in Depression, iSPOT-D), направленного на предсказание ответа на лечение антидепрессантами с использованием набора компьютеризированных когнитивных задач, оценивающих внимание, скорость обработки информации, память, исполнительные и эмоциональные функции. Чтобы получить точные прогностические оценки, они



сначала распределили людей с депрессией в подгруппу со сниженными когнитивными способностями, после чего обучили контролируемую дискриминационную функцию (supervised discriminant function) для прогнозирования ремиссии. Результаты показали, что ремиссия после приема эсциталопрама может быть предсказана с точностью 72%, но результаты не подтвердились для сертралина и венлафаксина.

Подтипы или подходы бесконтрольного научения также полезны для определения ответа на когнитивное обучение. Недавнее исследование показало, что самоорганизующиеся карты, обнаруживающие многомерные взаимосвязи между когнитивными функциями, связанными с выполнением задач на рабочую память, могут выявить людей, которые по-разному отвечали на обучение<sup>176</sup>.

## НАСКОЛЬКО МЫ ПОДОШЛИ К ВНЕДРЕНИЮ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

Не все предсказательные модели могут легко использоваться в клинической практике. При оценке готовности предсказательных моделей к практическому внедрению ключевыми критериями являются внешняя валидация, опыт внедрения испытаний и приемлемость для пользователей (например, клиницистов).

Внешняя кросс-валидация остается “золотым стандартом” для оценки реальной производительности, поскольку она позволяет количественно оценить потерю производительности, при использовании обученной модели на полностью независимой выборке. Кроме того, она защищает от увеличения степеней свободы от исследователя, что может быть актуально из-за множества параметров настройки более сложных методов машинного обучения. Обзор, посвященный машинному обучению в исследованиях психотерапии, показал, что только 3 из 51 исследования прошли внешнюю валидацию<sup>62</sup>.

Исследования, не прошедшие внешней валидации, подвержены высокому риску излишней самоуверенности (overconfidence), как продемонстрировали Van Bronswijk и соавт.<sup>60</sup>, которые разработали и затем протестировали модель выбора лечения в двух рандомизированных контролируемых исследованиях, сравнивающих КПТ и межличностную психотерапию. Они обнаружили, что расчетный размер эффекта для получения преимуществ от рекомендуемого моделью лечения (полученного посредством внутренней кросс-валидации), сократился на 77%, когда модель была протестирована на данных другого исследования (внешняя валидация).

Некоторые попытки прогнозирования с использованием больших натуралистических выборок дали положительные результаты после внешней валидации<sup>65,177,178</sup>.

Когда модель проходит внешнюю валидацию и успешно предсказывает результаты, следующим шагом на пути к внедрению в практику является пробная реализация. Эти испытания предоставляют наиболее убедительные доказательства ценности инструмента поддержки для принятия решений. Здесь пациенты обычно распределяются на группы с лечением по алгоритму или лечением в обычном режиме.

Начали появляться работы по оценке эффективности инструментов персонализации лечения. Одним из примеров является мультисервисное кластерное рандомизированное исследование<sup>179</sup>, в котором пациенты (N=951) направлялись на психотерапию высокой или низкой интенсивности. Для одних выбор интенсивности был основан на алгоритме, разработанном на натуралистическом наборе данных. Для других использовалась стандартная система пошагового лечения с низкоинтенсивной психотерапией в начале лечения и переходом на высокоинтенсивную терапию в случае отсут-

ствия эффекта. Исследование выявило более высокие показатели ремиссии депрессии у пациентов, чье изначальное лечение было рекомендовано алгоритмом, по сравнению с обычным пошаговым лечением (52,3% против 45,1%, отношение шансов, ОШ=1,40,  $p=0,025$ ).

Другое исследование провели Lutz и соавт.<sup>180</sup>, где использовались архивные данные амбулаторной клиники КПТ для разработки системы поддержки принятия решений, предоставляющей терапевтам рекомендации по стратегии лечения и психометрическую обратную связь, дополненную инструментами для решения клинических задач. Они рандомизировали пары терапевт-пациент (N=538) на группу с традиционным подходом к лечению и группу с терапией по рекомендуемым алгоритмам. Результаты в целом не отличались между группами, но следует отметить, что наблюдалась значительная вариабельность в том, насколько терапевты следовали рекомендациям, предоставленным инструментом поддержки принятия решений. Когда авторы проанализировали результаты у пациентов, чьи терапевты следовали рекомендациям, то обнаружили значительные преимущества.

Browning и соавт.<sup>181</sup> провели еще одно испытание, рандомизировавшее пациентов с депрессией на лечение с использованием алгоритмов и традиционным подходом. Их алгоритм PReDicT использовал информацию из шкал симптомов и поведенческих тестов на эмоциональное познание для прогнозирования отсутствия ответа на циталопрам. После восьми недель лечения редукция депрессивных симптомов в группе PReDicT достигла 55,9% по сравнению с 51,8% в группе традиционного лечения (не значимо, ОШ=1,18,  $p=0,25$ ). Из всех случаев, когда алгоритм предсказывал отсутствие ответа, только в 65% это приводило к изменению схемы лечения, и большинство заключалось только в увеличении дозировки.

В совокупности вышеуказанные результаты подчеркивают, что точных алгоритмов недостаточно для обеспечения успеха системы поддержки принятия решений для выбора лечения<sup>39</sup>. При рандомизации пациентов для оказания помощи, с использованием алгоритмов, врачи могут игнорировать рекомендации системы и выбирать альтернативные методы лечения. Пациенты могут отказаться от лечения, рекомендованного алгоритмом, или иметь ограничения на его использование, которые не были предусмотрены инструментом поддержки принятия решений (например, высокая стоимость терапии). В свете этого размер эффекта у этих вмешательств часто будет различаться при применении в разных условиях.

Использование предсказательных моделей может сталкиваться с уникальными проблемами при внедрении в психотерапевтическую практику. Например, психотерапевт может быть обучен использовать только ограниченный набор психотерапевтических методов. В то время как психиатр может иметь квалификацию прописать большое количество различных лекарств или комбинаций лекарств, психотерапевт вряд ли сможет одинаково эффективно применять различные психотерапевтические подходы. Еще одна сложность заключается в том, что модельные предсказания могут стать самоисполняющимся пророчеством, согласно которому врачи будут относиться к «легким» пациентам (с хорошим прогнозом) иначе, чем к «трудным» пациентам<sup>182</sup>.

Как в отношении лекарств, так и в отношении психотерапии в реальной практике терапевтические решения редко будут приниматься исключительно на основе рекомендаций модели. Скорее, эти решения будут учитывать предпочтения пациентов, рекомендации врачей, доступность и стоимость лечения, а также ряд других соображений<sup>183</sup>. Таким образом, разработка инструментов принятия решений, основанных на данных, должна базироваться на расширен-



ных консультациях и совместной работе с предполагаемыми пользователями, чтобы реализовать наиболее применимые модели, которые будут хорошо совместимы с другими клиническими рекомендациями (т.е. контролем риска, нормами по использованию безопасных дозировок или титрации лекарств).

Еще одним важным препятствием для реализации является интерпретируемость моделей машинного обучения. По мере того, как алгоритмы становятся все более сложными, иногда называемыми алгоритмами «черного ящика», их становится трудно интерпретировать, вследствие чего они вряд ли будут приемлемы для клинического использования. Поэтому были разработаны методы объяснения прогнозов сложных моделей<sup>183,184</sup>, но в настоящее время нет согласованных мер оценки качества или точности этих объяснений. Кроме того, модели прогнозирования черного ящика в сочетании с (столь же сложными) объяснительными методами могут усложнить процессы принятия решений, что увеличивает вероятность человеческой ошибки<sup>186</sup>.

Чтобы гарантировать то, что рекомендации алгоритмов будут применяться в испытаниях, необходимо больше усилий по вопросам распространения и реализации, с целью сделать рекомендации понятными, надежными, этичными, экономически эффективными и достаточно убедительными для того, чтобы повлиять на лиц, принимающих решения<sup>187</sup>.

Недавно был проведен эксперимент с 220 врачами, выписывающими антидепрессанты, для оценки эффективности предоставления рекомендаций машинного обучения и сопровождающих их объяснений<sup>188</sup>. Было обнаружено, что рекомендации не улучшили точность выбора антидепрессантов в гипотетических сценариях лечения пациентов, и что точность была даже ниже при представлении неправильных рекомендаций, чем когда была доступна стандартная информация. Перспективные полевые тесты<sup>182,189</sup> – это один из методов выявления множества институциональных, культурных и контекстуальных факторов, способных повлиять на внедрение и использование точного психиатрического инструмента, призванный дать приемлемые и интерпретируемые инструменты принятия решений.

## ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

От разработки инструментов машинного обучения до их потенциального внедрения в клиническую практику мы можем выделить несколько этических проблем<sup>190,191,192,193</sup>.

Первая касается ответственности. С внедрением программ машинного обучения в клиническую практику врачи и инструменты, основанные на машинном обучении, будут работать вместе на выбор оптимального лечения<sup>194,195</sup>. Кто в подобном сценарии будет выступать авторитетом и нести этическую ответственность за принятое решение? Мы считаем, что компетентный специалист должен в итоге нести ответственность<sup>196</sup>, поскольку только он/она наделен эмпатией, пониманием контекста ситуации и, что наиболее уникально, сознанием.

Вторая проблема – избежать обесчеловечивания<sup>197</sup>. Машинное обучение может использовать большое количество психологических, экологических и социальных переменных, и есть некоторый прогресс в отношении применения субъективного опыта пациентов в модели машинного обучения<sup>198</sup>. Тем не менее предоставление пациенту возможности сформулировать беспокоящие его вещи имеет важное значение для обеспечения точного диагноза, исходов лечения и гуманного ухода<sup>199</sup>.

Третья заключается в том, что принятие решений – сложная часть деятельности врача. Неэксперт чаще действует «по инструкции» и, скорее всего, полагается на протоколы и рекомендации, в то время как эксперт после дли-

тельного наблюдения более склонен к принятию решений с учетом опыта<sup>200,201,202</sup>. Сложность заключается в том, что практикующие специалисты используют все возможности, даже если это не соответствует статистической модели. Разногласия между врачами и решениями на основе машинного обучения могут привести к консультациям с другими врачами<sup>193</sup>. Однако в рамках современных систем здравоохранения очень важно уважать мнение клиницистов<sup>193,203</sup>, их не следует заставлять действовать вопреки собственному мнению (свобода действий)<sup>204</sup>.

Практикующие врачи (особенно с меньшим опытом) могут не выработать/потерять собственное клиническое мышление и стать зависимыми от результатов машинного обучения<sup>205</sup>, особенно в сложных случаях, когда, по их опасениям, они могут быть недостаточно компетентны для принятия решения. С другой стороны, врачи должны обучаться использованию, пониманию и интерпретации машинного обучения, чтобы доверять системе и ее результатам и способствовать тому, чтобы пациенты больше доверяли ей<sup>206</sup>.

Инструменты машинного обучения должны быть понятными и доступными для клиницистов<sup>194,207</sup>. Но сама эта идея противоположна идее «черного ящика», в которой алгоритм следует шаблону, непрозрачным для пациентов и разработчиков, делая очень сложным (если не невозможным) для пациента понимание того, как система разработала для него/нее оптимальную стратегию терапии<sup>190</sup>. Этот парадокс может усилить сопротивление врачей использовать данный инструмент и потенциально лишить пациентов права выбора, нарушая их автономию. Разработчикам следует рассмотреть более простые алгоритмы, уравновешивающие интерпретируемость с точностью<sup>191</sup>.

Основная проблема в развитии честного машинного обучения возникает, когда набор обучающих данных не отражает должным образом изучаемое явление<sup>192,208</sup>. Модель, обученная на таких данных, будет предсказывать ошибочные результаты для плохо представленных групп<sup>209</sup>. Например, широко используемый алгоритм машинного обучения определял одинаковый риск заболеваний для чернокожих и белых пациентов, даже если чернокожие пациенты были тяжелее больны<sup>210</sup>. Как следствие, система активно причиняла вред чернокожим пациентам, приводя к выделению им меньшего количества ресурсов. Потенциально дискриминирующие предикторы следует исключить из модели, но разработчики должны знать, что суррогатные переменные, коррелирующие с исключенными переменными, могут по-прежнему иметь значение для прогнозирования. Объективные непредвзятые приложения могут помочь уменьшить дискриминацию в машинном обучении<sup>211,212</sup>.

Наконец, высок риск неправильного использования личных и конфиденциальных данных, которыми обмениваются при машинном обучении<sup>213</sup>. По этой причине инструменты машинного обучения можно использовать только в том случае, если безопасность и конфиденциальность данных гарантированы.

## ВЫВОДЫ

В статье приводится обзор исследований, где обсуждается возможность прогнозирования исходов и персонализация психиатрического лечения с помощью машинного обучения. Несколько прогностических исследований “золотого стандарта” продемонстрировали, что мы можем предсказать наличие ответа у пациентов с депрессией на определенные антидепрессанты<sup>40,41</sup>, психотерапевтические методы<sup>177</sup>, хороший прогноз через год после приема ряда антипсихотических препаратов у пациентов с первым психотическим эпизодом<sup>25,50</sup>. По крайней мере три предсказательные модели были протестированы в проспективных клинических испытаниях.

Несмотря на этот прогресс, возможности машинного обучения в психиатрии только начали изучаться. Прогнозирование ответа на лечение – относительно редкий случай, когда машинное обучение способно улучшить психиатрическую помощь. Прогнозирование может стать полезным в гораздо большем количестве клинических ситуаций. Мы могли бы предсказать препятствия, мешающие человеку начать лечение, или предикторы несоблюдения режима лечения, отказа от него. Можно оптимизировать необходимые условия лечения пациентов до соответствующего уровня: программ самостоятельного лечения, амбулаторного или стационарного лечения, чтобы максимально использовать ограниченные ресурсы здравоохранения. Выбирая конкретный подход к лечению, мы могли оптимизировать дозировку или прогнозировать профили побочных эффектов, чтобы облегчить симптомы, минимизируя влияние на качество жизни пациентов. Некоторые методы лечения в психиатрии являются очень дорогостоящими (например, кетамин, ЭСТ) или обладают рядом нежелательных побочных эффектов (нарушение обмена веществ и увеличение веса при приеме нейролептиков). Непричинение вреда однозначно не менее важно, чем увеличение вероятности выздоровления, поэтому так необходимо определить наиболее безопасное и переносимое лечение.

Машинное обучение может помочь упорядочить лечение или разработать индивидуальные протоколы лечения. Например, типовые психологические вмешательства могут быть персонализированы<sup>66,68</sup> или вмешательства по изменению поведения в отношении здоровья могут быть адаптированы для каждого. Эта форма персонализации доказала свою эффективность при отказе от курения, скрининге на рак груди и физической активности<sup>180,214</sup>.

Такие методы, как лингвистическая обработка родного языка, с использованием алгоритмов машинного обучения, дает нам возможность анализировать текстовые данные – сообщения в социальных сетях, разговоры групп поддержки или записи разговоров, – это может быть предложено пациенту как часть его/ее лечения, чтобы максимизировать будущие результаты. Те же аналитические методы могут лечь в основу создания вмешательств, например чат-ботов, способных обеспечить поддержку массам людей при одиночестве, стрессе и других субклинических психологических проблемах, когда поддержка с привлечением людей-специалистов недоступна или клинически не оправдана. Такая персонализация iCBT лечения может быть необходима для неконтролируемых вмешательств, когда широко распространено несоблюдение режима лечения, подрывающее возможность облегчить симптомы.

Машинное обучение – мощный инструмент, который помогает отсеивать разнородные предикторы и моделировать их сложный/нелинейный вклад. Он может выявить конкретные подтипы пациентов для более детального прогнозирования результатов лечения, например, посредством кластеризации. Методы машинного обучения позволяют нам более эффективно извлекать больше знаний из больших наборов данных, что само по себе перспективно.

Однако конечная цель психиатрии – лучше лечить психические заболевания. Недавние основополагающие открытия<sup>181,182</sup> подчеркивают, что точных алгоритмов недостаточно для эффективной работы системы поддержки принятия терапевтических решений. Это связано с тем, что при трансляции от исследований в клиническую практику многое меняется. На практике врачи могут игнорировать рекомендации алгоритмов и выбирать альтернативные методы лечения. Пациенты могут отказаться от лечения, рекомендованного алгоритмом, или не иметь возможности его использовать по причинам, не предусмотренным инструментами поддержки принятия решений. Рекомендации могут быть предоставлены в плохо спроектированном пользова-

тельском интерфейсе и оставаться незамеченными или активно игнорироваться. Все эти факторы способствуют уменьшению размера эффекта при внедрении алгоритма в клиническую практику.

По собственному опыту, беспокойство пациентов о конфиденциальности – вполне реальная проблема. Поскольку психическое здоровье является чувствительной темой, сбор личных данных может быть сложной задачей, и необходимо изобретать способы сбора этих данных, избегая предвзятого взгляда на ситуацию из-за плохой выборки в определенных группах. Данные необходимо собирать таким образом, чтобы участники знали, как и для каких целей эти данные будут использоваться<sup>216</sup>.

Технологические системы должны внедрять предельно тщательные и безопасные процессы регистрации, чтобы изучить дрейф данных, когда базовое распределение предикторов или исхода меняется с течением времени, а также для обеспечения возможности контроля входных и выходных данных системы. Это необходимо для укрепления доверия к предсказательным моделям и их потенциальному использованию в целях улучшения исходов лечения, и предотвращения нанесения вреда или предвзятости при принятии решений.

В этой статье содержится обзор различных типов данных, которые использовались для прогнозирования исходов лечения в психиатрии. В конечном итоге ответ на лечение – комбинация влияния множества взаимодействующих биологических, психологических и социальных факторов. Следовательно, теоретически мультимодальные подходы с использованием демографических, клинических и нейровизуализационных переменных должны давать наиболее точные прогнозы<sup>217</sup>. Однако в настоящее время ясно, что некоторые виды данных: социально-демографические, самоотчеты, психосоциальные и клинические – постоянно предлагают более значимые и обобщаемые прогнозы. Другие типы данных, более привлекательные с научной точки зрения, такие как нейровизуализация и генетические данные, еще не показали убедительных результатов на большой внешней выборке, не говоря уже о проспективных исследованиях внедрения.

В конечном итоге типы данных, которые можно легко интегрировать в клиническую практику экономически эффективным и этичным способом, соответствующим распространенности и инвазивности терапии, наиболее вероятно смогут окупиться в плане пользы для лиц, принимающих окончательные решения в системе здравоохранения, и среди лиц, оплачивающих медицинские услуги.

## БЛАГОДАРНОСТИ

А.М. Chekroud владеет акциями Spring Care Inc., Carbon Health Technologies Inc. и UnitedHealthcare. J. Bondar – сотрудник Spring Care Inc. G. Doherty – соучредитель SilverCloud Health. R. Iniesta поддерживается Фондом исследований мозга и поведения и Центром биомедицинских исследований Модсли Национального института медицинских исследований (NIHR).

## Библиография

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
2. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. *The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction*, 2nd ed. New York: Springer, 2009.
3. Chekroud AM. Bigger data, harder questions – opportunities throughout mental health care. *JAMA Psychiatry* 2017;64:44-50.
4. Iniesta R, Stahl D, McGuffin P. Machine learning, statistical learning and the future of biological research in psychiatry. *Psychol Med* 2016;46:2455-65.
5. Breiman L. Statistical modeling: the two cultures (with comments and a rejoinder by the author). *Stat Sci* 2001;16:199-231.

6. Delgadillo J. Machine learning: a primer for psychotherapy researchers. *Psychother Res* 2021;31:1-4.
7. Sidey-Gibbons JAM, Sidey-Gibbons CJ. Machine learning in medicine: a practical introduction. *BMC Med Res Methodol* 2019;19:64.
8. Cohen ZD, DeRubeis RJ. Treatment selection in depression. *Annu Rev Clin Psychol* 2018;14:209-36.
9. Kessler RC, van Loo HM, Wardenaar KJ et al. Using patient self-reports to study heterogeneity of treatment effects in major depressive disorder. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017;26:22-36.
10. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.
11. Perlis RH. A clinical risk stratification tool for predicting treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2013;74:7-14.
12. Gravesteyn BY, Nieboer D, Ercole A et al. Machine learning algorithms performed no better than regression models for prognostication in traumatic brain injury. *J Clin Epidemiol* 2020;122:95-107.
13. Nusinovi S, Tham YC, Yan MYC et al. Logistic regression was as good as machine learning for predicting major chronic diseases. *J Clin Epidemiol* 2020;122:56-69.
14. Christodoulou E, Ma J, Collins GS et al. A systematic review shows no performance benefit of machine learning over logistic regression for clinical prediction models. *J Clin Epidemiol* 2019;110:12-22.
15. Desai RJ, Wang SV, Vaduganathan M et al. Comparison of machine learning methods with traditional models for use of administrative claims with electronic medical records to predict heart failure outcomes. *JAMA Netw Open* 2020;3:e1918962.
16. Lynam AL, Dennis JM, Owen KR et al. Logistic regression has similar performance to optimised machine learning algorithms in a clinical setting: application to the discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diagn Progn Res* 2020;4:6.
17. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *J Stat Softw* 2010;33:1-22.
18. Strobl C, Malley J, Tutz G. An introduction to recursive partitioning: rationale, application, and characteristics of classification and regression trees, bagging, and random forests. *Psychol Meth* 2009;14:323.
19. Bühlmann P. Bagging, boosting and ensemble methods. In: Gentle J, Härdle W, Mori Y (eds). Berlin: Springer, 2012:985-1022.
20. van der Laan MJ, Polley EC, Hubbard AE et al. Super learner. *Stat Appl Genet Mol Biol* 2007;6:4765-74.
21. Kessler RC, van Loo HM, Wardenaar KJ et al. Testing a machine-learning algorithm to predict the persistence and severity of major depressive disorder from baseline self-reports. *Mol Psychiatry* 2016;21:1366-71.
22. Pearson R, Pisner D, Meyer B et al. A machine learning ensemble to predict treatment outcomes following an Internet intervention for depression. *Psychol Med* 2019;49:2330-41.
23. Webb CA, Trivedi MH, Cohen ZD et al. Personalized prediction of antidepressant v. placebo response: evidence from the EMBARC study. *Psychol Med* 2019;49:1118-27.
24. Hilbert K, Kunas SL, Lueken U et al. Predicting cognitive behavioral therapy outcome in the outpatient sector based on clinical routine data: a machine learning approach. *Behav Res Ther* 2020;124:103530.
25. Koutsouleris N, Kahn RS, Chekroud AM et al. Multisite prediction of 4-week and 52-week treatment outcomes in patients with first-episode psychosis: a machine learning approach. *Lancet Psychiatry* 2016;3:935-46.
26. Fernández-Delgado M, Cernadas E, Barro S et al. Do we need hundreds of classifiers to solve real world classification problems? *J Mach Learn Res* 2014;15:3133-81.
27. Gacto MJ, Soto-Hidalgo JM, Alcalá-Fdez J et al. Experimental study on 164 algorithms available in software tools for solving standard non-linear regression problems. *IEEE Access* 2019;7:108916-39.
28. Wainer J. Comparison of 14 different families of classification algorithms on 115 binary datasets. arXiv 2016;1606.00930.
29. Zhang C, Liu C, Zhang X et al. An up-to-date comparison of state-of-the-art classification algorithms. *Expert Syst Appl* 2017;82:128-50.
30. Hand DJ. Classifier technology and the illusion of progress. *Stat Sci* 2006;21:1-14.
31. Holte RC. Very simple classification rules perform well on most commonly used datasets. *Mach Learn* 1993;11:63-90.
32. Yarkoni T, Westfall J. Choosing prediction over explanation in psychology: lessons from machine learning. *Perspect Psychol Sci* 2017;12:1100-22.
33. de Rooij M, Pratiwi BC, Fokkema M et al. The early roots of statistical learning in the psychometric literature: a review and two new results. arXiv 2018;1911.11463.
34. Larson SC. The shrinkage of the coefficient of multiple correlation. *J Educ Psychol* 1931;22:45-55.
35. Mosier CI. I. Problems and designs of cross-validation 1. *Educ Psychol Meas* 1951;11:5-11.
36. Wainer H. Estimating coefficients in linear models: it don't make no nevermind. *Psychol Bull* 1976;83:213-7.
37. Delgadillo J, Lutz W. A development pathway towards precision mental health care. *JAMA Psychiatry* 2020;77:889-90.
38. Browning M, Carter CS, Chatham C et al. Realizing the clinical potential of computational psychiatry: report from the Banbury Center meeting, February 2019. *Biol Psychiatry* 2020;88:e5-10.
39. Chekroud AM, Koutsouleris N. The perilous path from publication to practice. *Mol Psychiatry* 2018;23:24-5.
40. Chekroud AM, Zotti RJ, Shehzad Z et al. Cross-trial prediction of treatment outcome in depression: a machine learning approach. *Lancet Psychiatry* 2016;3:243-50.
41. Nie Z, Vairavan S, Narayan VA et al. Predictive modeling of treatment resistant depression using data from STAR\*D and an independent clinical study. *PLoS One* 2018;13:e0197268.
42. Iniesta R, Malki K, Maier W et al. Combining clinical variables to optimize prediction of antidepressant treatment outcomes. *J Psychiatr Res* 2016;78:94-102.
43. Iniesta R, Hodgson K, Stahl D et al. Antidepressant drug-specific prediction of depression treatment outcomes from genetic and clinical variables. *Sci Rep* 2018;8:5530.
44. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med* 2017;23:28-38.
45. Dinga R, Schmaal L, Penninx B et al. Evaluating the evidence for biotypes of depression: methodological replication and extension of. *Neuroimage Clin* 2019;22:101796.
46. Chekroud AM, Gueorguieva R, Krumholz HM et al. Reevaluating the efficacy and predictability of antidepressant treatments: a symptom clustering approach. *JAMA Psychiatry* 2017;74:370-8.
47. Bondar J, Caye A, Chekroud AM et al. Symptom clusters in adolescent depression and differential response to treatment: a secondary analysis of the Treatment for Adolescents with Depression Study randomised trial. *Lancet Psychiatry* 2020;7:337-43.
48. Gueorguieva R, Chekroud AM, Krystal JH. Trajectories of relapse in randomised, placebo-controlled trials of treatment discontinuation in major depressive disorder: an individual patient-level data meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4:230-7.
49. Paul R, Andlauer Till FM, Czamara D et al. Treatment response classes in major depressive disorder identified by model-based clustering and validated by clinical prediction models. *Transl Psychiatry* 2019;9:187.
50. Leighton SP, Upthegrove R, Krishnadas R et al. Development and validation of multivariable prediction models of remission, recovery, and quality of life outcomes in people with first episode psychosis: a machine learning approach. *Lancet Digit Health* 2019;1:e261-70.
51. Nunes A, Ardaur R, Berghöfer A et al. Prediction of lithium response using clinical data. *Acta Psychiatr Scand* 2020;141:131-41.
52. Kim TT, Dufour S, Xu C et al. Predictive modeling for response to lithium and quetiapine in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2019;21:428-36.
53. Lutz W, Leach C, Barkham M et al. Predicting change for individual psychotherapy clients on the basis of their nearest neighbors. *J Consult Clin Psychol* 2005;73:904-13.
54. Lambert MJ, Bergin AE. Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change. Chichester: Wiley, 2021.
55. Deisenhofer AK, Delgadillo J, Rubel JA et al. Individual treatment selection for patients with posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2018;35:541-50.
56. DeRubeis RJ, Cohen ZD, Forand NR et al. The personalized advantage index: translating research on prediction into individualized treatment recommendations. A demonstration. *PLoS One* 2014;9:1-8.
57. Cloitre M, Petkova E, Su Z et al. Patient characteristics as a moderator of posttraumatic stress disorder treatment outcome: combining symptom burden and strengths. *BJPsych Open* 2016;2:101-6.



58. Wallace ML, Frank E, Kraemer HC. A novel approach for developing and interpreting treatment moderator profiles in randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1241-7.
59. Keefe JR, Wiltsey Stirman S, Cohen ZD et al. In rape trauma PTSD, patient characteristics indicate which trauma-focused treatment they are most likely to complete. *Depress Anxiety* 2018;35:330-8.
60. van Bronswijk SC, Bruijniks SJE, Lorenzo-Luaces L et al. Cross-trial prediction in psychotherapy: external validation of the Personalized Advantage Index using machine learning in two Dutch randomized trials comparing CBT versus IPT for depression. *Psychother Res* 2021;31:78-91.
61. Cohen ZD, Kim TT, Van HL et al. A demonstration of a multi-method variable selection approach for treatment selection: recommending cognitive-behavioral versus psychodynamic therapy for mild to moderate adult depression. *Psychother Res* 2020;30:137-50.
62. Aafjes-van Doorn K, Kamsteeg C, Bate J et al. A scoping review of machine learning in psychotherapy research. *Psychother Res* 2021;31:92-116.
63. Luedtke A, Sadikova E, Kessler RC. Sample size requirements for multivariate models to predict between-patient differences in best treatments of major depressive disorder. *Clin Psychol Sci* 2019;7:445-61.
64. Lorenzo-Luaces L, DeRubeis RJ, van Straten A et al. A prognostic index (PI) as a moderator of outcomes in the treatment of depression: a proof of concept combining multiple variables to inform risk-stratified stepped care models. *J Affect Disord* 2017;213:78-85.
65. Delgadillo J, Huey D, Bennett H et al. Case complexity as a guide for psychological treatment selection. *J Consult Clin Psychol* 2017;85:835-53.
66. Fisher AJ, Bosley HG, Fernandez KC et al. Open trial of a personalized modular treatment for mood and anxiety. *Behav Res Ther* 2019;116:69-79.
67. Lutz W, Rubel JA, Schwartz B et al. Towards integrating personalized feedback research into clinical practice: development of the Trier Treatment Navigator (TTN). *Behav Res Ther* 2019;120:103438.
68. Rubel JA, Fisher AJ, Husen K et al. Translating person-specific network models into personalized treatments: development and demonstration of the dynamic assessment treatment algorithm for individual networks (DATA-IN). *Psychother Psychosom* 2018;87:249-51.
69. Delgadillo J, Rubel J, Barkham M. Towards personalized allocation of patients to therapists. *J Consult Clin Psychol* 2020;88:799-808.
70. Atkins DC, Steyvers M, Imel ZE et al. Scaling up the evaluation of psychotherapy: evaluating motivational interviewing fidelity via statistical text classification. *Implement Sci* 2014;9:49.
71. Goldberg SB, Tanana M, Imel ZE et al. Can a computer detect interpersonal skills? Using machine learning to scale up the Facilitative Interpersonal Skills task. *Psychother Res* 2021;31:281-8.
72. Ewbank MP, Cummins R, Tablan V et al. Quantifying the association between psychotherapy content and clinical outcomes using deep learning. *JAMA Psychiatry* 2020;77:35-43.
73. Ewbank MP, Cummins R, Tablan V et al. Understanding the relationship between patient language and outcomes in internet-enabled cognitive behavioural therapy: a deep learning approach to automatic coding of session transcripts. *Psychother Res* 2020;31:326-38.
74. de Jong K, Conijn JM, Gallagher RAV et al. Using progress feedback to improve outcomes and reduce drop-out, treatment duration, and deterioration: a multilevel meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2021;85:102002.
75. Buckman JEJ, Cohen ZD, O'Driscoll C et al. Predicting prognosis for adults with depression using individual symptom data: a comparison of modelling approaches. *Open Sci Framework* (in press).
76. Green SA, Honeybourne E, Chalkley SR et al. A retrospective observational analysis to identify patient and treatment-related predictors of outcomes in a community mental health programme. *BMJ Open* 2015;5:e006103.
77. Andersson G, Titov N, Dear BF et al. Internet-delivered psychological treatments: from innovation to implementation. *World Psychiatry* 2019;18:20-8.
78. Andrews G, Basu A, Cuijpers P et al. Computer therapy for the anxiety and depression disorders is effective, acceptable and practical health care: an updated meta-analysis. *J Anxiety Disord* 2018;55:70-8.
79. Nahum-Shani I, Smith SN, Spring BJ et al. Just-in-Time Adaptive Interventions (JITAs) in mobile health: key components and design principles for ongoing health behavior support. *Ann Behav Med* 2018;52:446-62.
80. Mohr DC, Zhang M, Schueller SM. Personal sensing: understanding mental health using ubiquitous sensors and machine learning. *Annu Rev Clin Psychol* 2017;13:23-47.
81. Lenhard F, Sauer S, Andersson E et al. Prediction of outcome in internet-delivered cognitive behaviour therapy for paediatric obsessive-compulsive disorder: a machine learning approach. *Int J Methods Psychiatr Res* 2018;27:1-11.
82. Flygare O, Enander J, Andersson E et al. Predictors of remission from body dysmorphic disorder after internet-delivered cognitive behavior therapy: a machine learning approach. *BMC Psychiatry* 2020;20:1-9.
83. van Breda W, Bremer V, Becker D et al. Predicting therapy success for treatment as usual and blended treatment in the domain of depression. *Internet Interv* 2018;12:100-4.
84. Yardley L, Spring BJ, Riper H et al. Understanding and promoting effective engagement with digital behavior change interventions. *Am J Prev Med* 2016;51:833-42.
85. Morrison C, Doherty G. Analyzing engagement in a web-based intervention platform through visualizing log-data. *J Med Internet Res* 2014;16:e252.
86. Chien I, Enrique A, Palacios J et al. A machine learning approach to understanding patterns of engagement with internet-delivered mental health interventions. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2010791.
87. Provoost S, Ruwaard J, van Breda W et al. Validating automated sentiment analysis of online cognitive behavioral therapy patient texts: an exploratory study. *Front Psychol* 2019;10:1-12.
88. Chikersal P, Belgrave D, Doherty G et al. Understanding client support strategies to improve clinical outcomes in an online mental health intervention. Presented at the ACM Conference on Human Factors in Computing Systems, Honolulu, April 2020.
89. Wallert J, Gustafson E, Held C et al. Predicting adherence to internet-delivered psychotherapy for symptoms of depression and anxiety after myocardial infarction: machine learning insights from the U-CARE heart randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2018;20:e10754.
90. Pinna M, Manchia M, Oppo R et al. Clinical and biological predictors of response to electroconvulsive therapy (ECT): a review. *Neurosci Lett* 2018;669:32-42.
91. Haq AU, Sitzmann AF, Goldman ML et al. Response of depression to electroconvulsive therapy: a meta-analysis of clinical predictors. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1374-84.
92. Kar SK. Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a review of recent updates. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2019;17:25-33.
93. Miljevic A, Bailey NW, Herring SE et al. Potential predictors of depressive relapse following repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Affect Disord* 2019;256:317-23.
94. Nord CL. Predicting response to brain stimulation in depression: a roadmap for biomarker discovery. *Curr Behav Neurosci Rep* 2021;8:11-9.
95. Kedzior KK, Azorina V, Reitz S. More female patients and fewer stimuli per session are associated with the short-term antidepressant properties of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a meta-analysis of 54 sham-controlled studies published between 1997-2013. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10:727-56.
96. Yao Z, McCall WV, Essali N, et al. Precision ECT for major depressive disorder: a review of clinical factors, laboratory, and physiologic biomarkers as predictors of response and remission. *Pers Med Psychiatry* 2019;17:18-23-31.
97. Smoller JW. The use of electronic health records for psychiatric phenotyping and genomics. *Am J Med Genet* 2018;177:601-12.
98. Hayes JF, Marston L, Walters K et al. Lithium vs. valproate vs. olanzapine vs. quetiapine as maintenance monotherapy for bipolar disorder: a population-based UK cohort study using electronic health records. *World Psychiatry* 2016;15:53-8.
99. Wu C-S, Luedtke AR, Sadikova E et al. Development and validation of a machine learning individualized treatment rule in first-episode schizophrenia. *JAMA Netw Open* 2020;3:e1921660.
100. Pradier MF, McCoy TH Jr, Hughes M et al. Predicting treatment dropout after antidepressant initiation. *Transl Psychiatry* 2020;10:60.
101. Hughes MC, Pradier MF, Ross AS et al. Assessment of a prediction model for antidepressant treatment stability using supervised topic models. *JAMA Netw Open* 2020;3:e205308.



102. Pradier MF, Hughes MC, McCoy TH et al. Predicting change in diagnosis from major depression to bipolar disorder after antidepressant initiation. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:455-61.
103. Huang SH, LePendu P, Iyer SV et al. Toward personalizing treatment for depression: Predicting diagnosis and severity. *J Am Med Inform Assoc* 2014;21:1069-75.
104. Hallgren KA, Bauer AM, Atkins DC. Digital technology and clinical decision making in depression treatment: current findings and future opportunities. *Depress Anxiety* 2017;34:494-501.
105. Willetts M, Hollowell S, Aslett L et al. Statistical machine learning of sleep and physical activity phenotypes from sensor data in 96,220 UK Biobank participants. *Sci Rep* 2018;8:7961.
106. Gravenhorst F, Muaremi A, Bardram J et al. Mobile phones as medical devices in mental disorder treatment: an overview. *Pers Ubiquitous Comput* 2015;19:335-53.
107. Saeb S, Lattie EG, Schueller SM et al. The relationship between mobile phone location sensor data and depressive symptom severity. *PeerJ* 2016;4:e2537.
108. Thakur SS, Roy RB. Predicting mental health using smart-phone usage and sensor data. *J Ambient Intell Humaniz Comput* (in press)..
109. Germaine L, Reinecke K, Chaytor NS. Digital neuropsychology: challenges and opportunities at the intersection of science and software. *Clin Neuropsychol* 2019;33:271-86.
110. Passell E, Dillon GT, Baker JT et al. Digital cognitive assessment: results from the TestMyBrain NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Field Test Battery Report. *PsyArXiv* 2019;10.31234.
111. Hoogendoorn M, Berger T, Schulz A et al. Predicting social anxiety treatment outcome based on therapeutic email conversations. *IEEE J Biomed Health Inform* 2017;21:1449-59.
112. Bremer V, Funk B, Riper H. Heterogeneity matters: predicting self-esteem in online interventions based on ecological momentary assessment data. *Depress Res Treat* 2019;2019:3481624.
113. Riihimäki H, Chachólski W, Theorell J et al. A topological data analysis based classification method for multiple measurements. *BMC Bioinformatics* 2020;21:336.
114. Gillan CM, Rutledge RB. Smartphones and the neuroscience of mental health. *Annu Rev Neurosci* (in press).
115. Vivian-Griffiths T, Baker E, Schmidt KM et al. Predictive modeling of schizophrenia from genomic data: comparison of polygenic risk score with kernel support vector machines approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2019;180:80-5.
116. Kourou K, Exarchos TP, Exarchos KP et al. Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. *Comput Struct Biotechnol J* 2015;13:8-17.
117. Chabon JJ, Hamilton EG, Kurtz DM et al. Integrating genomic features for non-invasive early lung cancer detection. *Nature* 2020;580:245-51.
118. Iniesta R, Campbell D, Venturini C et al. Gene variants at loci related to blood pressure account for variation in response to antihypertensive drugs between black and white individuals: genomic precision medicine may dispense with ethnicity. *Hypertension* 2019;74:614-22.
119. Tansey KE, Guipponi M, Hu X et al. Contribution of common genetic variants to antidepressant response. *Biol Psychiatry* 2013;73:679-82.
120. Lawrie SM. Clinical risk prediction in schizophrenia. *Lancet Psychiatry* 2014;1:406-8.
121. Zheutlin AB, Ross DA. Polygenic risk scores: what are they good for? *Biol Psychiatry* 2018;83:e51-3.
122. Amare AT, Schubert KO, Tekola-Ayele F et al. Association of the polygenic scores for personality traits and response to selective serotonin reuptake inhibitors in patients with major depressive disorder. *Front Psychiatry* 2018;9:65.
123. García-González J, Tansey KE, Hauser J et al. Pharmacogenetics of antidepressant response: a polygenic approach. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;75:128-34.
124. Ward J, Graham N, Strawbridge R et al. Polygenic risk scores for major depressive disorder and neuroticism as predictors of antidepressant response: meta-analysis of three treatment cohorts. *bioRxiv* 2018:295717.
125. Andersson E, Crowley JJ, Lindfors N et al. Genetics of response to cognitive behavior therapy in adults with major depression: a preliminary report. *Mol Psychiatry* 2019;24:484-90.
126. Li QS, Tian C, Seabrook GR et al. Analysis of 23andMe antidepressant efficacy survey data: implication of circadian rhythm and neuroplasticity in bupropion response. *Transl Psychiatry* 2016;6:e889.
127. Wigmore EM, Hafferty JD, Hall LS et al. Genome-wide association study of antidepressant treatment resistance in a population-based cohort using health service prescription data and meta-analysis with GENDEP. *Pharmacogenomics J* 2020;20:329-41.
128. Baune BT, Soda T, Sullivan PF et al. The Genomics of Electroconvulsive Therapy International Consortium (GenECT-ic). *Lancet Psychiatry* 2019;6:e23.
129. Lin E, Lin C-H, Lane H-Y. Precision psychiatry applications with pharmacogenomics: artificial intelligence and machine learning approaches. *Int J Mol Sci* 2020;21:969.
130. Kautzky A, Baldinger P, Souery D et al. The combined effect of genetic polymorphisms and clinical parameters on treatment outcome in treatment-resistant depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:441-53.
131. Maciukiewicz M, Marshe VS, Hauschild A-C et al. GWAS-based machine learning approach to predict duloxetine response in major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2018;99:62-8.
132. Athreya AP, Neavin D, Carrillo-Roa T et al. Pharmacogenomics-driven prediction of antidepressant treatment outcomes: a machine-learning approach with multi-trial replication. *Clin Pharmacol Ther* 2019;106:855-65.
133. Lin E, Kuo P-H, Liu Y-L et al. A deep learning approach for predicting antidepressant response in major depression using clinical and genetic biomarkers. *Front Psychiatry* 2018;9:290.
134. Lee Y, Raguett RM, Mansur RB et al. Applications of machine learning algorithms to predict therapeutic outcomes in depression: a meta-analysis and systematic review. *J Affect Disord* 2018;241:519-32.
135. Pisanu C, Squassina A. Treatment-resistant schizophrenia: insights from genetic studies and machine learning approaches. *Front Pharmacol* 2019;10:1-7.
136. Zubenko GS, Sommer BR, Cohen BM. On the marketing and use of pharmacogenetic tests for psychiatric treatment. *JAMA Psychiatry* 2018;75:769.
137. Zeier Z, Carpenter LL, Kalin NH et al. Clinical implementation of pharmacogenetic decision support tools for antidepressant drug prescribing. *Am J Psychiatry* 2018;175:873-86.
138. Enneking V, Leehr EJ, Dannowski U et al. Brain structural effects of treatments for depression and biomarkers of response: a systematic review of neuroimaging studies. *Psychol Med* 2020;50:187-209.
139. Colvonen PJ, Glassman LH, Crocker LD et al. Pretreatment biomarkers predicting PTSD psychotherapy outcomes: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;75:140-56.
140. Fonseka TM, MacQueen GM, Kennedy SH. Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2018;233:21-35.
141. Fu CH, Steiner H, Costafreda SG. Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: a meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies. *Neurobiol Dis* 2013;52:75-83.
142. Lueken U, Zierhut KC, Hahn T et al. Neurobiological markers predicting treatment response in anxiety disorders: a systematic review and implications for clinical application. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;66:143-62.
143. Molent C, Olivo D, Wolf RC et al. Functional neuroimaging in treatment resistant schizophrenia: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;104:178-90.
144. Tarcijonas G, Sarpal DK. Neuroimaging markers of antipsychotic treatment response in schizophrenia: an overview of magnetic resonance imaging studies. *Neurobiol Dis* 2019;131:104209.
145. Phillips ML, Chase HW, Sheline YI et al. Identifying predictors, moderators, and mediators of antidepressant response in major depressive disorder: neuroimaging approaches. *Am J Psychiatry* 2015;172:124-38.
146. Lueken U, Hahn T. Functional neuroimaging of psychotherapeutic processes in anxiety and depression: from mechanisms to predictions. *Curr Opin Psychiatry* 2016;29:25-31.
147. Khodayari-Rostamabad A, Hasey GM, MacCrimmon DJ et al. A pilot study to determine whether machine learning methodologies using pre-treatment electroencephalography can predict the symptomatic response to clozapine therapy. *Clin Neurophysiol* 2010;121:1998-2006.

148. Erguzel TT, Ozekes S, Gultekin S et al. Neural network based response prediction of rTMS in major depressive disorder using QEEG cordance. *Psychiatry Investig* 2015;12:61-5.
149. Mumtaz W, Xia L, Mohd Yasin MA et al. A wavelet-based technique to predict treatment outcome for major depressive disorder. *PLoS One* 2017;12:e0171409.
150. Jaworska N, de la Salle S, Ibrahim MH et al. Leveraging machine learning approaches for predicting antidepressant treatment response using electroencephalography (EEG) and clinical data. *Front Psychiatry* 2018;9:768.
151. Khodayari-Rostamabad A, Reilly JP, Hasey GM et al. Using pre-treatment electroencephalography data to predict response to transcranial magnetic stimulation therapy for major depression. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2011;2011:6418-21.
152. Bailey NW, Hoy KE, Rogasch NC et al. Differentiating responders and non-responders to rTMS treatment for depression after one week using resting EEG connectivity measures. *J Affect Disord* 2019;242:68-79.
153. Hasanzadeh F, Mohebbi M, Rostami R. Prediction of rTMS treatment response in major depressive disorder using machine learning techniques and nonlinear features of EEG signal. *J Affect Disord* 2019;256:132-42.
154. Zandvakili A, Philip NS, Jones SR et al. Use of machine learning in predicting clinical response to transcranial magnetic stimulation in comorbid posttraumatic stress disorder and major depression: a resting state electroencephalography study. *J Affect Disord* 2019;252:47-54.
155. Al-Kaysi AM, Al-Ani A, Loo CK et al. Predicting tDCS treatment outcomes of patients with major depressive disorder using automated EEG classification. *J Affect Disord* 2017;208:597-603.
156. Corlier J, Carpenter LL, Wilson AC et al. The relationship between individual alpha peak frequency and clinical outcome with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment of major depressive disorder (MDD). *Brain Stimul* 2019;12:1572-8.
157. Woo CW, Chang LJ, Lindquist MA et al. Building better biomarkers: brain models in translational neuroimaging. *Nat Neurosci* 2017;20:365-77.
158. Costafreda SG, Khanna A, Mourao-Miranda J et al. Neural correlates of sad faces predict clinical remission to cognitive behavioural therapy in depression. *Neuroreport* 2009;20:637-41.
159. Goldstein-Piekarski AN, Korgaonkar MS, Green E et al. Human amygdala engagement moderated by early life stress exposure is a biobehavioral target for predicting recovery on antidepressants. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:11955-60.
160. Hahn T, Kircher T, Straube B et al. Predicting treatment response to cognitive behavioral therapy in panic disorder with agoraphobia by integrating local neural information. *JAMA Psychiatry* 2015;72:68-74.
161. Ball TM, Stein MB, Ramsawh HJ et al. Single-subject anxiety treatment outcome prediction using functional neuroimaging. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1254-61.
162. Tolmeijer E, Kumari V, Peters E et al. Using fMRI and machine learning to predict symptom improvement following cognitive behavioural therapy for psychosis. *Neuroimage Clin* 2018;20:1053-61.
163. Crane NA, Jenkins LM, Bhaumik R et al. Multidimensional prediction of treatment response to antidepressants with cognitive control and functional MRI. *Brain* 2017;140:472-86.
164. Nguyen KP, Fatt CC, Treacher A et al. Predicting response to the antidepressant bupropion using pretreatment fMRI. *Predict Intell Med* 2019;11843:53-62.
165. van Waarde JA, Scholte HS, van Oudheusden LJ et al. A functional MRI marker may predict the outcome of electroconvulsive therapy in severe and treatment-resistant depression. *Mol Psychiatry* 2015;20:609-14.
166. Whitfield-Gabrieli S, Ghosh SS, Nieto-Castanon A et al. Brain connectomics predict response to treatment in social anxiety disorder. *Mol Psychiatry* 2016;21:680-5.
167. Zhutovsky P, Thomas RM, Olf M et al. Individual prediction of psychotherapy outcome in posttraumatic stress disorder using neuroimaging data. *Transl Psychiatry* 2019;9:326.
168. Yuan M, Qiu C, Meng Y et al. Pre-treatment resting-state functional MR imaging predicts the long-term clinical outcome after short-term paroxetine treatment in post-traumatic stress disorder. *Front Psychiatry* 2018;9:532.
169. Cao B, Cho RY, Chen D et al. Treatment response prediction and individualized identification of first-episode drug-naïve schizophrenia using brain functional connectivity. *Mol Psychiatry* 2020;25:906-13.
170. Leaver AM, Wade B, Vasavada M et al. Fronto-temporal connectivity predicts ECT outcome in major depression. *Front Psychiatry* 2018;9:92.
171. Redlich R, Opel N, Grotegerd D et al. Prediction of individual response to electroconvulsive therapy via machine learning on structural magnetic resonance imaging data. *JAMA Psychiatry* 2016;73:557-64.
172. Cao B, Luo Q, Fu Y et al. Predicting individual responses to the electroconvulsive therapy with hippocampal subfield volumes in major depression disorder. *Sci Rep* 2018;8:5434-4.
173. Gong J, Cui LB, Xi YB et al. Predicting response to electroconvulsive therapy combined with antipsychotics in schizophrenia using multi-parametric magnetic resonance imaging. *Schizophr Res* 2020;216:262-71.
174. Germine L, Strong RW, Singh S et al. Toward dynamic phenotypes and the scalable measurement of human behavior. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:209-16.
175. Etkin A, Patenaude B, Song YJ et al. A cognitive-emotional biomarker for predicting remission with antidepressant medications: a report from the iSPOT-D trial. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:1332-42.
176. Rennie JP, Zhang M, Hawkins E et al. Mapping differential responses to cognitive training using machine learning. *Dev Sci* 2020;23:e12868.
177. Delgadillo J, Gonzalez Salas Duhne P. Targeted prescription of cognitive-behavioral therapy versus person-centered counseling for depression using a machine learning approach. *J Consult Clin Psychol* 2020;88:14-24.
178. Schwartz B, Cohen ZD, Rubel JA et al. Personalized treatment selection in routine care: integrating machine learning and statistical algorithms to recommend cognitive behavioral or psychodynamic therapy. *Psychother Res* 2021;31:33-51.
179. Delgadillo J, Ali S, Fleck K et al. StratCare: a pragmatic, multi-site, single-blind, cluster randomised controlled trial of stratified care for depression. Unpublished manuscript.
180. Lutz W, Deisenhofer AK, Rubel J et al. Prospective evaluation of a clinical decision support system in psychological therapy. Unpublished manuscript.
181. Browning M, Bilderbeck AC, Dias R et al. The clinical effectiveness of using a predictive algorithm to guide antidepressant treatment in primary care (PreDicT): an open-label, randomised controlled trial. *Neuropsychopharmacology* (in press).
182. Jussim L, Harber KD. Teacher expectations and self-fulfilling prophecies: knowns and unknowns, resolved and unresolved controversies. *Personal Soc Psychol Rev* 2005;9:131-55.
183. Patel SR, Bakken S, Ruland C. Recent advances in shared decision making for mental health. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:606-12.
184. Lundberg SM, Lee S-I. A Unified approach to interpreting model predictions. *arXiv* 2017;1705.07874v2.
185. Chekroud AM. Pragmatic, scalable, computational solutions to reduce the burden of major depression. *ProQuest*; 2018;10907745.
186. Rudin C. Stop explaining black box machine learning models for high stakes decisions and use interpretable models instead. *Nat Mach Intell* 2019;1:206-15.
187. Salazar de Pablo G, Studerus E, Vaquerizo-Serrano J et al. Implementing precision psychiatry: a systematic review of individualized prediction models for clinical practice. *Schizophr Bull* (in press).
188. Jacobs M, Pradier MF, McCoy TH Jr et al. How machine-learning recommendations influence clinician treatment selections: the example of the antidepressant selection. *Transl Psychiatry* 2021;11:108.
189. Delgadillo J, Appleby S, Booth S et al. The Leeds Risk Index: field-test of a stratified psychological treatment selection algorithm. *Psychother Psychosom* 2020;89:189-90.
190. Müller VC. Ethics of artificial intelligence and robotics. <https://plato.stanford.edu/entries/ethics-ai/>.
191. Lo Piano S. Ethical principles in machine learning and artificial intelligence: cases from the field and possible ways forward. *Humanit Soc Sci Commun* 2020;7:9.
192. Mittelstadt BD, Floridi L. The ethics of big data: current and foreseeable issues in biomedical contexts. *Sci Eng Ethics* 2016;22:303-41.

193. Starke G, De Clercq E, Borgwardt S et al. Computing schizophrenia: ethical challenges for machine learning in psychiatry. *Psychol Med* (in press).
194. Trujillo AC, Gregory IM, Ackerman KA. Evolving relationship between humans and machines. *IFAC-PapersOnLine* 2019;51:366-71.
195. Endsley MR. Toward a theory of situation awareness in dynamic systems. *Hum Factors* 1995;37:32-64.
196. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med* 2019;25:44-56.
197. Haque OS, Waytz A. Dehumanization in medicine: causes, solutions, and functions. *Perspect Psychol Sci* 2012;7:176-86.
198. Chen N-C, Drouhard M, Kocielnik R et al. Using machine learning to support qualitative coding in social science: shifting the focus to ambiguity. *ACM Trans Interact Intell Syst* 2018;8:1-20.
199. Stewart M. Towards a global definition of patient centred care: the patient should be the judge of patient centred care. *BMJ* 2001;322:444-5.
200. Robin R, Polanyi M. Personal knowledge. towards a post-critical philosophy. *Philos Phenomenol Res* 1960;20:429.
201. Bennett NL, Donald A. Schön, educating the reflective practitioner. San Francisco: Jossey-Bass, 1987.
202. Borrell-Carrió F, Suchman A, Epstein RM. The biopsychosocial model 25 years later: principles, practice, and scientific inquiry. *Ann Fam Med* 2004;2:576-82.
203. Faden RR, Kass NE, Goodman SN et al. An ethics framework for a learning health care system: a departure from traditional research ethics and clinical ethics. *Hastings Cent Rep* 2013;43:S16-27.
204. Boff KR. Revolutions and shifting paradigms in human factors & ergonomics. *Appl Ergon* 2006;37:391-9.
205. Brangier E, Hammes-Adelé S. Beyond the technology acceptance model: elements to validate the human-technology symbiosis model. In: Robertson MM (eds). *Ergonomics and health aspects of work with computers*. Berlin: Springer, 2011:13-21.
206. Christophe G, Jean-Arthur M-F, Guillaume D. Comment on Starke et al.: 'Computing schizophrenia: ethical challenges for machine learning in psychiatry': from machine learning to student learning: pedagogical challenges for psychiatry. *Psychol Med* (in press).
207. Gerber A, Derckx P, Döppner DA et al. Conceptualization of the human-machine symbiosis – A literature review. Presented at the 53rd Hawaii International Conference on System Sciences, Maui, January 2020.
208. Floridi L, Taddeo M. What is data ethics? *Philos Trans R Soc Math Phys Eng Sci* 2016;374:2083.
209. Binns R. Fairness in machine learning: lessons from political philosophy. *Proceedings of Machine Learning Research* 2018;81:149-59.
210. Obermeyer Z, Powers B, Vogeli C et al. Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. *Science* 2019;366:447-53.
211. Yeung K, Lodge M (eds). *Algorithmic regulation*. Oxford: Oxford University Press, 2019.
212. Brownsword R, Scotford E, Yeung K (eds). *The Oxford handbook of law, regulation and technology*, Vol. 1. Oxford: Oxford University Press, 2016.
213. Jacucci G, Spagnoli A, Freeman J et al. Symbiotic interaction: a critical definition and comparison to other human-computer paradigms. Presented at the International Workshop on Symbiotic Interaction, Helsinki, October 2014.
214. Krebs P, Prochaska JO, Rossi JS. A meta-analysis of computer-tailored interventions for health behavior change. *Prev Med* 2010;51:214-21.
215. Lustria MLA, Noar SM, Cortese J et al. A meta-analysis of web-delivered tailored health behavior change interventions. *J Health Commun* 2013;18:1039-69.
216. Bird S, Kenthapadi K, Kiciman E et al. Fairness-aware machine learning: practical challenges and lessons learned. Presented at the 12th ACM International Conference on Web Search and Data Mining, Melbourne, February 2019.
217. Koutsouleris N, Dwyer DB, Degenhardt F et al. Multimodal machine learning workflows for prediction of psychosis in patients with clinical high-risk syndromes and recent-onset depression. *JAMA Psychiatry* 2021;78:195-209.

DOI: 10.1002/wps.20882



# Валидность и полезность иерархической таксономии психопатологии (HiTOP): II. Экстернализирующий суперспектр

Robert F. Krueger<sup>1</sup>, Kelsey A. Hobbs<sup>1</sup>, Christopher C. Conway<sup>2</sup>, Danielle M. Dick<sup>3</sup>, Michael N. Dretsch<sup>4</sup>, Nicholas R. Eaton<sup>5</sup>, Miriam K. Forbes<sup>6</sup>, Kelsie T. Forbush<sup>7</sup>, Katherine M. Keyes<sup>8</sup>, Robert D. Latzman<sup>9</sup>, Giorgia Michelini<sup>10</sup>, Christopher J. Patrick<sup>11</sup>, Martin Sellbom<sup>12</sup>, Tim Slade<sup>13</sup>, Susan C. South<sup>14</sup>, Matthew Sunderland<sup>15</sup>, Jennifer Tackett<sup>15</sup>, Irwin Waldman<sup>16</sup>, Monika A. Waszczuk<sup>17</sup>, Aidan G.C. Wright<sup>18</sup>, David H. Zald<sup>19</sup>, David Watson<sup>20</sup>, Roman Kotov<sup>17</sup>, HiTOP Utility Workgroup<sup>21</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychology, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA; <sup>2</sup>Department of Psychology, Fordham University, Bronx, NY, USA; <sup>3</sup>Department of Psychology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA; <sup>4</sup>US Army Medical Research Directorate – West, Walter Reed Army Institute of Research, Joint Base Lewis-McChord, WA, USA; <sup>5</sup>Department of Psychology, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA; <sup>6</sup>Centre for Emotional Health, Department of Psychology, Macquarie University, Sydney, NSW, Australia; <sup>7</sup>Department of Psychology, University of Kansas, Lawrence, KS, USA; <sup>8</sup>Department of Epidemiology, Columbia University, New York, NY, USA; <sup>9</sup>Department of Psychology, Georgia State University, Atlanta, GA, USA; <sup>10</sup>Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; <sup>11</sup>Department of Psychology, Florida State University, Tallahassee, FL, USA; <sup>12</sup>Department of Psychology, University of Otago, Dunedin, New Zealand; <sup>13</sup>Matilda Centre for Research in Mental Health and Substance Use, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; <sup>14</sup>Department of Psychological Sciences, Purdue University, West Lafayette, IN, USA; <sup>15</sup>Department of Psychology, Northwestern University, Evanston, IL, USA; <sup>16</sup>Department of Psychology, Emory University, Atlanta, GA, USA; <sup>17</sup>Department of Psychiatry, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA; <sup>18</sup>Department of Psychology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; <sup>19</sup>Department of Psychology, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA; <sup>20</sup>Department of Psychology, University of Notre Dame, Notre Dame, IN, USA; <sup>21</sup>Members of HiTOP Utility Workgroup are listed in the Appendix.

Перевод: Мамедова Г. Ш. (Москва)

Редактура: к.м.н. Руженкова В.В. (Белгород)

Krueger RF, Hobbs KA, Conway CC, et al. Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): II. Externalizing superspectrum. *World Psychiatry*. 2021;20(2):171-193. doi:10.1002/wps.20844

## Резюме

Иерархическая таксономия психопатологии (HiTOP) – это эмпирическая попытка устранить ограничения традиционных методов диагностики психических расстройств. Среди ограничений можно выделить следующие: условность границ между расстройством и нормальным состоянием, высокая коморбидность, неоднородность проявлений внутри расстройств и нестабильность диагноза. В данной статье рассматриваются доказательства обоснованности и полезности расторможенного и антагонистического экстернализирующего спектра HiTOP, вместе составляющих экстернализирующий суперспектр. Эти спектры состоят из элементов, относящихся к самым разным психическим расстройствам последней версии DSM, и включают, прежде всего, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (ПАВ), и расстройства личности «кластера В». Экстернализирующий суперспектр варьируется от нормальных уровней контроля импульсивности и самозащиты до дезадаптивного растормаживания и антагонизма, влечения к большому количеству ПАВ и психопатологии личности. Обширные литературные сведения подтверждают обоснованность экстернализирующего суперспектра, расторможенных и антагонистических спектров. Данные включают влияние генетики, средовые факторы риска, особенности раннего детства, когнитивные аномалии, нейронные изменения и ответ на лечение. Структура этих валидаторов отражает фенотипическую структуру экстернализирующего суперспектра: одни более специфично коррелируют с расторможенным или антагонистическим спектром, а другие относятся ко всему экстернализирующему суперспектру, подчеркивая иерархическую структуру домена. По сравнению с традиционными диагностическими категориями, концепция экстернализирующего суперспектра демонстрирует большую полезность, надежность, объяснительную способность и клиническую применимость. Экстернализирующий суперспектр является одним из аспектов общего подхода к психопатологии, предлагаемого HiTOP, и может сделать диагностическую классификацию более полезной как в исследованиях, так и в клинике.

**Ключевые слова:** HiTOP, экстернализация, растормаживание, антагонизм, антисоциальное расстройство личности, расстройства личности кластера В, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, клиническая применимость.

Консорциум «Иерархическая таксономия психопатологий» (HiTOP) стремится объединить исследования эмпирической организации психопатологии с целью разработки глобальной описательной системы<sup>1,2,3</sup>. Часто используемые таксономии (например, DSM) имеют заметные ограничения: условность границ между психопатологией и нормой, диагностическая ненадежность и нестабильность традиционных диагнозов, неоднородность внутри расстройств, высокая коморбидность и неспособность концептуализировать подпороговые проявления. Подход HiTOP приближает к решению этих проблем посредством: а) определения психопатологии в терминах континуума, от нормативного до дезадаптивного; б) очерчивания континуумов на основе наблюдаемой ковариации между признаками, симптомами и синдромами, и в) упорядочивания континуумов в иерархии, варьирующейся от более узких и конкретных категорий (например, группы

симптомов) до более широких и общих (например, спектры взаимосвязанных диагностических явлений).

Подход, основанный на континуумах или дименсиях индивидуальных особенностей человека, решает проблемы условных пороговых значений и диагностической нестабильности. Пороговые значения, определяющие конкретные клинические варианты, могут быть достаточно описаны, а надежность дименсиональных психопатологических конструкторов при повторном тестировании заметно выше, чем у произвольных диагностических категорий<sup>4,5,6,7</sup>. Ни один пациент не исключен из системы (то есть люди с подпороговыми проявлениями или атипичными симптомами также характеризуются набором дименсий), что способствует их концептуализации. Подход HiTOP снижает диагностическую неоднородность, группируя эмпирически связанные симптомы вместе и выстраивая их по различным

Таблица 1. Структурные доказательства для экстернализирующего суперспектра, расторможенного и антагонистического спектров

| Размер выборки   | Тип выборки        | ASPD                           | AUD   | Др. SUD | IED   | CD  | ODD   | ADHD  | NPD   | PPD | HPD | BPD |     |
|--|--------------------|--------------------------------|-------|---------|-------|-----|-------|-------|-------|-----|-----|-----|-----|
| <b>Экстернализирующий суперспектр</b>  |                    |                                |       |         |       |     |       |       |       |     |     |     |     |
| Междисциплинарное исследование здоровья и развития Данидина (Caspi и соавт. <sup>31</sup> , Krueger и соавт. <sup>35</sup> )                                   | 1,037              | Население/лонгитюдное          | +     | +       | +     |     | +     |       |       |     |     |     |     |
| Ранние стадии развития психопатологии (Beesdo-Baum и соавт. <sup>36</sup> , Wittchen и соавт. <sup>37</sup> )  | 3,021              | Население/лонгитюдное          | +     | +       | +     |     |       |       |       |     |     |     |     |
| NESARC исследование 1 и/или 2 (Sartagher и соавт. <sup>38</sup> , Eaton и соавт. <sup>39</sup> , Keuey и соавт. <sup>32</sup> , Lahey и соавт. <sup>40</sup> ) | 43,093 &<br>34,653 | Население/взрослые<br>+        | +     | +       |       |     |       | +     |       | -   |     |     |     |
| Близнецовое исследование Теннесси (Lahey и соавт. <sup>27</sup> , Waldman и соавт. <sup>41</sup> )   | 4,050              | Население/дети & подростки     |       |         |       |     | +     | +     | +     |     |     |     |     |
| WMH исследование (de Jonge и соавт. <sup>42</sup> , Kessler и соавт. <sup>43</sup> )   | 21,229             | Население/лонгитюдное          |       | +       | +     |     | +     | +     | +     |     |     |     |     |
| Blanco и соавт. <sup>24</sup>  | 9,244              | Население/подростки            |       | +       | +     |     | +     | +     | +     |     |     |     |     |
| Castellanos-Ryan и соавт. <sup>25</sup>  | 2,232              | Население/подростки            |       | +       | +     |     | +     | +     | +     |     |     |     |     |
| Conway и соавт. <sup>44</sup>  | 25,002             | Университет/взрослые           |       | +       | +     |     |       |       | +     |     |     |     |     |
| Cox и соавт. <sup>45</sup>   | 5,877              | Население/взрослые             | +     | +       | +     |     |       |       |       |     |     |     |     |
| Forbush & Watson <sup>46</sup>   | 16,423             | Население/взрослые             | +     | +       | +     |     | +     | +     | +     |     |     | +   |     |
| Forbush и соавт. <sup>47</sup>   | 1,434              | Население/лонгитюдное          | +     | +       | +     |     | +     | +     | +     |     |     |     |     |
| Gomez и соавт. <sup>26</sup>   | 2,099              | Амбулатория/молодые            |       | +       | +     |     | +     | +     | +     |     |     |     |     |
| James & Taylor <sup>48</sup>   | 1,197              | Население/взрослые             | +     | +       | +     |     |       |       |       |     |     | -   |     |
| Krueger <sup>49</sup>  | 8,098              | Население/взрослые             | +     | +       | +     |     |       |       |       |     |     |     |     |
| Krueger и соавт. <sup>50</sup>   | 1,048              | Население/подростки            |       | +       | +     |     | +     |       |       |     |     |     |     |
| Martel и соавт. <sup>28</sup>  | 2,512              | Население/дети                 |       |         |       |     | +     | +     | +     |     |     |     |     |
| Martel и соавт. <sup>28</sup>  | 8,012              | Население/взрослые             |       | +       | +     |     | +     | +     | +     |     |     |     |     |
| Miller и соавт. <sup>51</sup>  | 1,325              | Ветераны/взрослые              | +     | +       | +     |     |       |       |       |     |     |     |     |
| Miller и соавт. <sup>52</sup>  | 214                | Ветераны/взрослые              | +     |         | -     |     | +     |       |       |     |     | +   |     |
| Olino и соавт. <sup>29</sup>   | 541                | Население/дети                 |       |         |       |     |       | +     | +     |     |     |     |     |
| Tuvblad и соавт. <sup>53</sup>   | 1,219              | Население/дети                 |       |         |       |     | +     | +     | +     |     |     |     |     |
| Verona и соавт. <sup>33</sup>  | 4,745              | Население/взрослые             | +     | +       | +     |     | +     | +     | +     |     |     |     |     |
| Verona и соавт. <sup>30</sup>  | 223                | Смешанная/молодые              |       | -       | -     |     | +     | +     | +     |     |     |     |     |
| Young и соавт. <sup>54</sup>   | 668                | Население/подростки            |       |         | +     |     | +     | +     | +     |     |     |     |     |
| Итого  |                    |                                | 11/11 | 16/17   | 17/19 | 2/2 | 15/15 | 10/10 | 14/14 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 2/4 |
| MIDAS (Forbes и соавт. <sup>13</sup> , Kotov и соавт. <sup>55</sup> )  | 2,900              | Амбулаторные пациенты/Взрослые | +     | +       | +     |     | +     |       |       | -   | -   | -   |     |
| Близнецовая выборка Норвежского института общественного здравоохранения (Kendler и соавт. <sup>56</sup> , Roysamb и соавт. <sup>57</sup> )                     | 2,794              | Население/Взрослые             | +     | +       | +     |     | +     |       |       | -   | -   | +   |     |
| Conway & Brown <sup>58</sup>   | 4,928              | Амбулаторные пациенты/Взрослые |       | +       | +     |     |       |       |       |     |     |     |     |
| Conway и соавт. <sup>59</sup>  | 815                | Население/лонгитюдное          |       | +       | +     |     |       |       |       |     |     |     |     |

| Таблица 1. Структурные доказательства для экстернализирующего суперспектра, расторможенного и антагонистического спектров                  |             |                                |     |         |       |    |     |      |     |     |     |     |
|--|-------------|--------------------------------|-----|---------|-------|----|-----|------|-----|-----|-----|-----|
| Размер выборки   | Тип выборки | ASPD                           | AUD | Др. SUD | IED   | CD | ODD | ADHD | NPD | PPD | HPD | BPD |
| Farmer и соавт. <sup>60</sup>  |             |                                |     |         |       |    |     |      |     |     |     |     |
| Kim & Eaton <sup>61</sup>  | 43,093      | Население/Взрослые             | +   | +       | +     |    |     |      |     |     |     |     |
| Slade & Watson <sup>62</sup>   | 10,641      | Население/Взрослые             |     | +       | +     |    |     |      |     |     |     |     |
| Vollebergh и соавт. <sup>63</sup>  | 7,076       | Население/Взрослые             |     | +       | +     |    |     |      |     |     |     |     |
| Wright & Simms <sup>64</sup>   | 628         | Амбулаторные пациенты/Взрослые | +   | +       | +     |    |     |      |     |     |     |     |
| Wright и соавт. <sup>34</sup>  | 8,841       | Население/Взрослые             | 5/5 | 10/10   | 10/10 |    | 3/3 |      | 0/3 | 0/3 | 0/3 | 1/3 |
| Итого  |             |                                |     |         |       |    |     |      |     |     |     |     |
| Антагонистический спектр   |             |                                |     |         |       |    |     |      |     |     |     |     |
| MIDAS (Forbes и соавт. <sup>13</sup> , Kotov и соавт. <sup>55</sup> )  | 2,900       | Амбулаторные пациенты/Взрослые | +   | -       | -     |    | +   |      | +   | +   | +   | +   |
| Близнецовая выборка Норвежского института общественного здравоохранения (Kendler и соавт. <sup>56</sup> , Roysamb и соавт. <sup>57</sup> ) | 2,794       | Население/Взрослые             | -   | -       | -     |    | -   |      | +   | +   | +   | +   |
| Farmer и соавт. <sup>60</sup>  | 816         | Население/лонгитюдное          | -   | -       | -     |    | -   | +    |     |     |     |     |
| Kim & Eaton <sup>61</sup>  | 43,093      | Население/Взрослые             | +   | -       | -     |    |     |      |     |     |     |     |
| Wright & Simms <sup>64</sup>   | 628         | Амбулаторные пациенты/Взрослые | -   | -       | -     |    |     |      |     | +   | +   | +   |
| Итого  |             |                                | 2/5 | 0/5     | 0/5   |    | 1/3 | 1/1  | 1/1 | 3/3 | 3/3 | 2/3 |

дименсиям<sup>8,9,10,11</sup>. Коморбидность становится понятной, поскольку связанные состояния образуют элементы психологически согласованных спектров.

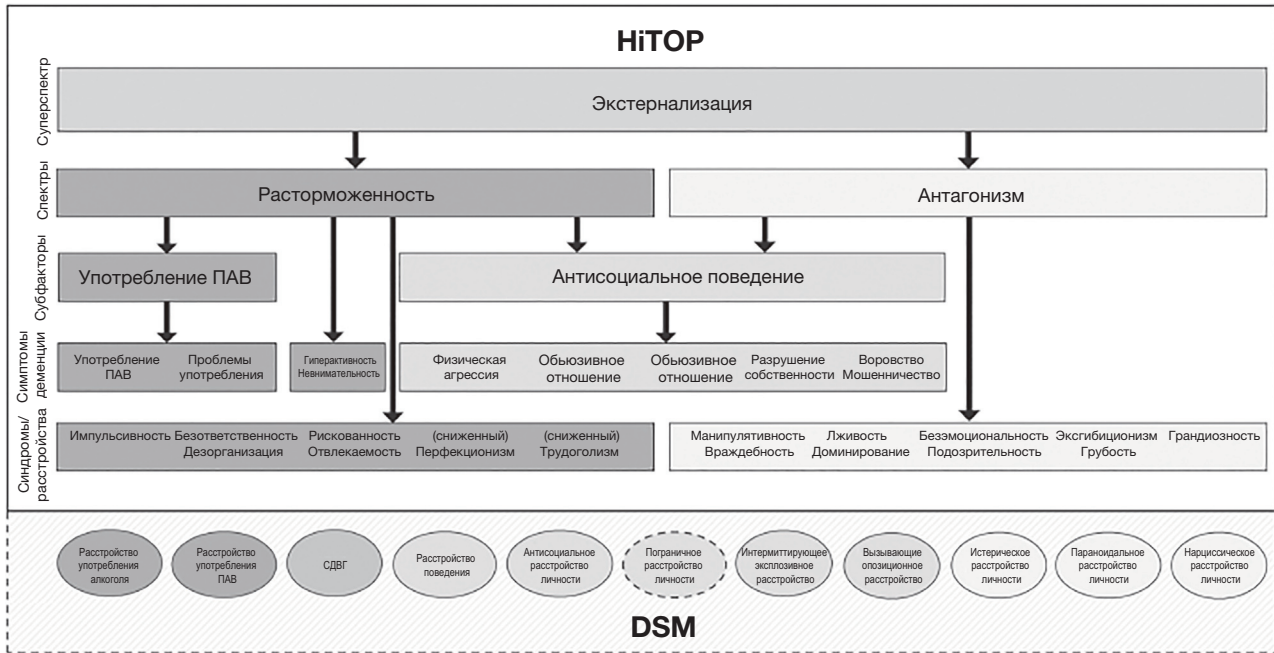
В настоящее время рабочая система HiTOP включает шесть спектров: интернализация, соматоформность, расторможенная экстернализация, антагонистическая экстернализация, расстройства мышления и отстраненность (detachment)<sup>1,2,3</sup>. Эти спектры отражают непрерывные индивидуальные различия в данной области для всей популяции. Спектры, в свою очередь, объединяются в более крупные группы или суперспектры: эмоциональной дисфункции (интернализация и соматоформный спектр), экстернализация (расторможенность и антагонистичность) и психоз (нарушение мышления и отстраненность)<sup>12,13,14,15,16</sup>. Выше суперспектров, подход HiTOP также учитывает общий фактор психопатологии<sup>17,18</sup>.

Рабочая система HiTOP была создана за счет обзора большого количества исследований, но внешняя валидность и полезность меньше подтверждены документально, поскольку предыдущие обзоры по этим темам имели ограниченный объем. Помня об этом, рабочая группа консорциума HiTOP собрала группы экспертов для всеобъемлющего анализа доказательств валидности и полезности рабочей модели HiTOP. Экспертные обзоры были организованы по трем суперспектрам. Настоящая статья является второй в этой серии (первая посвящена психозу<sup>19</sup>, а третья исследует эмоциональную дисфункцию) и фокусируется на экстернализирующем суперспектре.

Экстернализирующий суперспектр включает в себя два спектра: расторможенный и антагонистический. Спектр расторможенной экстернализации включает в себя склонность к импульсивным поступкам без учета возможных последствий. Эмпирически растормаживание, как правило, сопровождается неприемлемым в обществе поведением, которое психологически согласуется с сутью конструкта, например, употреблением психоактивных веществ<sup>20</sup> и минимальной заботой о последствиях. Спектр антагонистической экстернализации включает тенденции к разрешению межличностных ситуаций с помощью антипатии, конфликтов, и намеренного причинения боли окружающим<sup>21</sup> без оглядки на их права и чувства.

Эти спектры охватывают как дезадаптивные черты, так и более ограниченные во времени симптомы, причем различия лежат именно в стабильности во времени<sup>22</sup>. Например, ряд специфического расторможенного поведения (краткосрочные импульсивные покупки и другие решения в пользу сиюминутного вознаграждения, а не долгосрочных последствий) может быть обусловлен конкретным жизненным кризисом, и не быть общей характеристикой человека. Если такое поведение сохраняется с течением времени и при других обстоятельствах, оно указывает на черту расторможенности. Аналогично конкретное враждебное взаимодействие является проявлением антагонизма, в то время как частая и повторяющаяся враждебность указывает на черту антагонизма. Как подробно описано в данном обзоре, расторможенное и антагонистическое поведение имеет статистически значимую





**Рис. 1.** Концептуальная модель экстернализирующего суперспектра. Пунктирные линии обозначают предварительное включение. В частности, пунктирная линия, окружающая пограничное расстройство личности, означает, что это расстройство входит в два суперспектра (экстернализации и интернализации). Пунктирная линия, окружающая раздел диагнозов, указывает на то, что эти категориальные диагнозы не относятся к модели; они предназначены для представления того, как размерная модель инкапсулирует диагнозы DSM. HiTOP – Иерархическая таксономия психопатологии, СДВГ – синдром дефицита внимания/гиперактивности.

тенденцию к сосуществованию, иллюстрируя фенотипическую когерентность экстернализирующего суперспектра<sup>23</sup>.

Целью данной статьи является обзор обширных свидетельств, подтверждающих структурную согласованность и содержание экстернализирующего суперспектра, расторможенных и антагонистических спектров, а также полезность и валидность этих диагностических конструкций.

## СТРУКТУРНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА

### Состав основных дименсий

Экстернализирующий суперспектр давно появился в исследованиях структуры психических расстройств и дезадаптивных черт личности. Исследования показали, что экстернализирующая психопатология отделена от других суперспектров – интернализирующей психопатологии у молодых людей<sup>24,25,26,27,28,29,30</sup>, интернализирующей психопатологии и расстройства мышления/психоза у взрослых<sup>31,32,33,34</sup>. В рамках этих исследований клинические диагнозы или дименсиональные симптомы: антисоциальное расстройство личности (PD), синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ), расстройство, связанное с употреблением алкоголя, каннабиса, никотина и других веществ (SUDs), а также синдром эпизодического нарушения контроля во взрослом возрасте, расстройство поведения (CD) и оппозиционное расстройство в детстве (OVP), четко отражают отчетливый и всеобъемлющий экстернализирующий суперспектр, как указано в Таблице 1 и изображено на Рисунке 1.

Существующие данные также поддерживают структуру экстернализирующего суперспектра, который можно разложить на расторможенный и антагонистические экстернализирующие спектры<sup>1</sup>. Эта дихотомия более отчетливо проявляется в исследованиях дезадаптивных черт, литературе по психопатологии взрослых людей (больше, чем детской психопатологии) и по психиатрической диагностике.

Как показано в Таблице 1, на основании исследуемой литературы очевидны три наблюдения. Во-первых, большин-

ство исследований считают ДРЛ индикатором растормаживания и антагонизма одновременно, что вместе делает расстройство главным неспецифическим индикатором экстернализирующего суперспектра. Фактически критерии ДРЛ довольно равномерно распределены между расторможенными и антагонистическими. Во-вторых, алкоголь и другие SUD специфичны для расторможенного экстернализирующего спектра. В-третьих, некоторые расстройства личности по DSM (параноидальные, нарциссические и истерическое) оказались относительно специфичными для антагонистического экстернализирующего спектра. Эти результаты согласуются с комплексной моделью спектра экстернализации Kueger и соавт.<sup>15</sup>, которая рассматривает общую экстернализацию вместе с более конкретными факторами: безэмоциональную агрессию (как уникальный компонент антагонизма) и злоупотребление психоактивными веществами (как уникальный компонент расторможенной экстернализации).

Особого рассмотрения заслуживает пограничное расстройство личности (ПРЛ), поскольку его отношение к общей экстернализации и его специфичность к антагонизму или растормаживанию, по-видимому, зависят от других показателей структурной модели. В исследованиях, сфокусированных на интернализирующей психопатологии, ПРЛ имеет тенденцию сильно загружаться (load) интернализацией и менее последовательно – экстернализацией<sup>39,46,48,52</sup>. Более того, при рассмотрении дименсиональных черт в дополнение к психиатрическим диагнозам, ПРЛ явно влияет на интернализацию<sup>64</sup>. Другими словами, исследования указывают на то, что ПРЛ действительно нагружает спектр интернализации, в то время как его связь с экстернализацией (и даже конкретным размещением в антагонизирующем или растормаживающем спектре)<sup>65,66</sup> неочевидна. В связи с чем на данном этапе ПРЛ лучше рассматривать как индикатор интернализирующего, и в меньшей степени – общего экстернализирующего суперспектра, из-за наличия компонентов расстройства, связанных с двумя суперспектрами. Таким образом, ПРЛ только временно включено в экстернализирующий суперспектр, как показано на Рисунке 1.

Следует отметить, что параноидальное и истерическое РЛ имеют и другие связи, помимо антагонистической экстернализации экстернализирующего суперспектра, учитывая их многогранный характер. Например, параноидальное РЛ может быть тесно связано со суперспектром психоза: расстройства этого типа четко представлены среди структурных индикаторов<sup>13,32,65</sup>. Истерическое РЛ коррелирует (отрицательно) со спектром отстраненности<sup>64</sup>, что подтверждается данными литературы о структуре и особенностях личности<sup>67,68</sup>.

Мало доказательств существования дихотомии растормаживания и антагонизма у детей и подростков можно обнаружить несмотря на то, что в целом экстернализирующий суперспектр хорошо представлен в литературе по психопатологии детского возраста (см. Таблицу 1). Вероятно, это связано с отсутствием четко определенных индикаторов для этого разделения. В исследованиях с участием детей/подростков нет диагнозов или четких характеристик симптомов нарциссизма, черт бесчувственности, или паранойи/подозрительности, что делает практически невозможным появление индикаторов. Кроме того, у маленьких детей употребление ПАВ встречается значительно реже. В литературе по подросткам (особенно детям) менее четко установлена связь между личностными качествами и расстройствами<sup>69</sup>. Определенно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы получить более ясную картину психиатрических проявлений антагонизма у детей и подростков, особенно за пределами того, что обычно называют холодной бесчувственностью<sup>70</sup>.

## Роль личностных качеств

Иерархическая структура экстернализирующего суперспектра схожа с организацией нормальных личностных черт<sup>1,71</sup>. Общая экстернализирующая дименсия тесно связана с различиями внутри фактора обобщения и разобщения более высокого порядка<sup>72</sup>, который есть в трехфакторных моделях личности как в норме, так и в патологии<sup>72,73,74,75</sup>. Если убрать дополнительные факторы, эту дименсию обобщения и разобщения можно разделить на два компонента: согласие-антагонизм и сознательность-расторможенность<sup>73,75,76</sup>. Эти субдименсии формируют основу для различения антагонистических и расторможенных форм экстернализации.

Антагонистическая экстернализация связана дезадаптивными чертами, отражающими проблемные взаимоотношения с окружающими. Следует отметить, что некоторые из них, хоть и в меньшей степени, но также связаны с другими психопатологическими вариантами<sup>1,77,78,79,80,81,82,83</sup>. Наиболее прочно с антагонистическим спектром связаны: манипулятивность (т.е. эксплуатация и использование других), лживость (т.е. ложь и обман для достижения личной выгоды), бесчувственность (т.е. хладнокровие и отсутствие сочувствия), эксгибиционизм (т.е. потребность в привлечении внимания), грандиозность (т.е. высокомерие и чувство права на особое отношение со стороны других), агрессия (т.е. враждебное и агрессивное поведение), грубость (т.е. бестактность и межличностная нечувствительность), доминирование (т.е. склонность к тому, чтобы быть напористым и контролирующим в отношениях) и подозрительность (сомнение в честности, верности и мотивах окружающих).

Расторможенная экстернализация также связана со множеством дезадаптивных черт, отражающих дезорганизацию, сниженный контроль импульсивности и отсутствие заботы о последствиях своего поведения<sup>1,77,78,80,81,82,83</sup>. Наиболее тесную связь с расторможенным экстернализирующим спектром имеют: импульсивность (т.е. спонтанное сиюсекундное действие, без заботы о последствиях), безответственность (т.е. ненадежность и невыполнение обяза-

тельств), отвлекаемость (т.е. проблемы с вниманием и трудности с концентрацией), рискованность (то есть безрассудство и участие в потенциально опасной деятельности), (низкий) перфекционизм (т.е. низкие стандарты выполнения работы) и (низкий) трудоголизм (т.е. большая заинтересованность в развлечениях, нежели в работе).

Эти черты помогают объяснить конкретные типы патологии личности каждого спектра как у взрослых<sup>1,67,84,85</sup> так и у молодых людей<sup>86,87,88,89,90,91,92,93</sup>. Как можно увидеть на Рисунке 1, антагонистический экстернализирующий спектр включает нарциссические, параноидальные и истерические РЛ. Расторможенная экстернализация включает СДВГ, расстройство употребления алкоголя и SUD. Расстройством поведения, ДРЛ, синдромом эпизодического нарушения контроля во взрослом возрасте, вызывающее оппозиционное расстройство в детстве и ПРЛ содержат черты обоих спектров (например, импульсивность и гнев/агрессия).

## ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ВАЛИДНОСТИ

### Данные генетики поведения

Данные в пользу генетически обусловленной структуры экстернализирующего суперспектра наиболее убедительно продемонстрированы в близнецовых исследованиях конституциональных расстройств и связанных с ними личностных черт для молодых и подростков старшего возраста и взрослых.

В частности, у молодых близнецовые исследования показали высокую наследуемость ( $h^2$ ) и умеренное влияние индивидуальной окружающей среды, но незначительное влияние общей среды для СДВГ ( $h^2 \sim 60-80\%$ )<sup>94</sup> и ОВР ( $h^2 \sim 30-70\%$ )<sup>93</sup>, а также для психопатических черт (бесчувственность и нарциссизм)<sup>95</sup>. Исследования обнаружили умеренную наследуемость ( $h^2 \sim 50\%$ ), влияние общей и индивидуальной окружающей среды для расстройства поведения<sup>96</sup>, и умеренную наследуемость различных форм антисоциального поведения: нарушение законов и агрессию<sup>97</sup>, с различными формами: реактивной, проактивной и косвенной агрессии<sup>96,98,99</sup>.

Что наиболее важно, поведенческие генетические исследования предоставили доказательства обоснованности экстернализирующего суперспектра, продемонстрировав много генетических совпадений для СДВГ, ОВР и расстройства поведения<sup>41,100,101</sup>. Совпадения между генетикой расстройств обусловлены преимущественно общими генетическими влияниями. Это также подтверждалось при непосредственном оценивании величины генетического влияния на экстернализирующий фактор, где было установлено, что он имеет высокую степень наследственности<sup>41,102</sup>.

Доказательства в пользу наличия генетической основы экстернализирующего суперспектра у молодых включают исследования, продемонстрировавшие общие генетические влияния между этими расстройствами и чертами личности: поведенческое растормаживание, невротизм и низкая просоциальность<sup>54,103,104</sup>.

Близнецовые исследования на выборках подростков позднего возраста/взрослых предоставляют доказательства валидности экстернализирующего суперспектра<sup>54,103,104</sup>. Данные получены из исследований расстройств личности и SUD, их дименсий симптомов и связанных с ними черт (например, антисоциального поведения).

Расстройства личности «Кластера В» при индивидуальном рассмотрении демонстрируют наследуемость в умеренных – больших пределах<sup>105</sup>. Ковариация между этими расстройствами может быть объяснена связью общего генетического фактора со вторым генетическим фактором, отвечающим за дисперсию антисоциального и пограничного РЛ<sup>106</sup>. ДРЛ рассматривалось как индикатор фактора экс-

тернализации с высокой наследуемостью<sup>50,103</sup>. Kendler и соавт.<sup>66</sup> сообщили о генетической обусловленности фактора экстернализации «оси I», охватывающего ДРЛ и расстройство поведения, злоупотребление алкоголем/зависимости, и злоупотребление наркотиками/зависимость. Авторы также обнаружили генетическую обоснованность фактора экстернализации «оси II», включающего зависимые, истерические, нарциссические, обсессивно-компульсивные, параноидальные и пограничные РЛ, а также расстройства пищевого поведения.

В DSM-5 рассматривается альтернативная дименсиональная диагностическая модель РЛ, отличная от категориальной. Наиболее релевантными для экстернализации являются домены антагонизма и растормаживания, с умеренной наследуемостью<sup>107,108</sup>. В совместном исследовательском факторном анализе доменов альтернативных признаков модели DSM-5, симптомов РЛ и доменов здоровой личности, выявлены три генетических фактора: фактор РЛ/невротизма, фактор антагонизма/антисоциальности и фактор, отражающий шизоидное РЛ/отстраненность<sup>109</sup>.

Близнецовые исследования и исследования семей убедительно демонстрируют, что SUD опосредованы генетикой: ~50% дисперсии для расстройства употребления алкоголя<sup>110</sup>, 50–60% для злоупотребления каннабиса<sup>111</sup>, ~40–80% для употребления кокаина<sup>105,112,113</sup>, 20–50% при опиоидной зависимости<sup>105,112</sup> и ~60% при никотиновой зависимости<sup>114</sup>. Близнецовые исследования демонстрируют также, что генетические влияния в значительной степени общие для SUD<sup>115</sup>. Кроме того, сопутствующие психиатрические и поведенческие проявления: проблемы с поведением в детстве, антисоциальное поведение взрослых, недостаточный контроль поведения и импульсивность<sup>116</sup> также нагружают этот общий генетический фактор, который в высокой степени наследуется (~80%)<sup>50,54</sup>. Общая склонность к экстернализации объясняет большинство генетических влияний на зависимость: 74–80% генетических влияний на расстройство употребления алкоголя и 62–74% на другие SUD; на него также приходится 33–37% генетических влияний на никотиновую зависимость.

## Молекулярно-генетические данные

Молекулярно-генетические исследования также подтверждают значимость генов для расстройств и черт экстернализирующего суперспектра.

Исследования генов-кандидатов СДВГ показали ассоциации для генов нейромедиаторных систем дофамина и серотонина: гены транспортера дофамина и рецепторов D4 и D5 (*DAT1*, *DRD4* и *DRD5*), гены транспортера серотонина и рецептора 1 (*5HTT* и *HTR1B*) и ген синаптосомально-ассоциированного белка 25 (*SNAP-25*)<sup>117</sup>.

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) различных расстройств детского возраста: СДВГ<sup>118</sup>, расстройств поведения<sup>119</sup> и ОВР или расстройств поведения в контексте СДВГ<sup>120</sup>, выявил несколько значимых общегеномных ассоциаций и полигенных влияний, с небольшим размером эффекта для каждого, но увеличивающих риск развития этих нарушений. Были обнаружены умеренные генетические корреляции между СДВГ и другими расстройствами, такими как депрессия, нервная анорексия, связанными чертами: невротизма и субъективного благополучия (отрицательно); и других характеристик: опыта употребления никотина, количества выкуриваемых сигарет в день, интеллекта и уровня образования (оба отрицательно коррелировали)<sup>120</sup>.

Интересно, что СДВГ не имел генетических корреляций с антисоциальным поведением в другом исследовании, вероятно, в силу относительно небольшой выборки и неоднородности оценки антисоциального поведения<sup>121</sup>. Напротив, ОВР или расстройство поведения в контексте СДВГ имели

сильную генетическую корреляцию с агрессией и антисоциальным поведением, а их полигенный показатель риска лучше прогнозировал когнитивное функционирование, образование и наличие детей в более молодом возрасте, чем у СДВГ без ОВР или расстройства поведения<sup>120</sup>. Тем не менее максимальная дисперсия, объясняемая оценкой полигенного риска в этих исходах, была довольно низкой (0,36%).

В выборках подростков и взрослых GWAS экстернализирующие РЛ все еще мало изучены, и на сегодняшний день исследуются только пограничное и антисоциальное РЛ на относительно небольших выборках. Одно молекулярно-генетическое исследование показало, что ПРЛ является наследственным<sup>122</sup>, но его генетическая связь с другими формами экстернализирующей психопатологии не исследовалась. Текущие данные GWAS показывают, что антисоциальное поведение наследуется и генетически коррелирует с расстройством поведения и невротизмом, но не с шизофренией, биполярным расстройством или СДВГ<sup>121</sup>. Кроме того, исследование обнаружило высокую генетическую корреляцию антисоциального поведения с употреблением каннабиса и курением сигарет на протяжении всей жизни, но не с употреблением алкоголя<sup>123</sup>. Другое исследование не обнаружило связи между полигенным риском ДРЛ и употреблением табака или алкоголя<sup>124</sup>. GWAS ДРЛ<sup>125</sup> сообщил, что наиболее связанный ген (*ABC1*) участвует в иммунном ответе и связан с различными формами злоупотребления психоактивными веществами. Исследования также показали, что многие распространенные генетические варианты, с небольшим размером эффекта у каждого, повышают риск антисоциального поведения. Наконец, большой GWAS нормальных черт личности не обнаружил, что конформность имеет генетические корреляции с какими-либо экстернализирующими расстройствами или другими формами психопатологии<sup>126</sup>.

Большинство GWAS в отношении употребления ПАВ фокусировалось на фенотипах употребления алкоголя: алкогольной зависимости<sup>127</sup>, расстройства употребления алкоголя<sup>128</sup>, количества алкогольных напитков, употребляемых за неделю<sup>129</sup>, и максимального количества употребляемого алкоголя. Исследования этих фенотипов проводились на выборках от умеренных до чрезвычайно больших размеров, что делает их достаточно мощными. Один из выводов GWAS заключается в том, что генетическое влияние на потребление алкоголя только умеренно коррелирует с влиянием на формирование расстройства употребления алкоголя<sup>130</sup>. GWAS исследования употребления каннабиса начинают достигать адекватной мощности<sup>131,132,133</sup>, но по-прежнему требуют более крупных выборок. GWAS кокаиновой зависимости<sup>134,135</sup> и опиоидной зависимости<sup>136,137,138</sup> в настоящее время недостаточно надежны. Важно отметить, что даже в больших когортах полигенный риск продолжает предсказывать только небольшие пропорции дисперсии в независимых выборках (например, полигенный риск из GWAS с участием ~1 миллиона участников объясняет только около 2,5% дисперсии для употребления алкоголя).

Новые многомерные методы, такие как геномное моделирование структурными уравнениями (геномная SEM)<sup>139,140</sup>, могут быть использованы для моделирования факторной структуры генетических корреляций из набора интересующих фенотипов с применением сводных статистических данных GWAS. Эти методы позволяют исследователям выйти за рамки одного расстройства или формы поведения при идентификации генов и сосредоточиться на выявлении генов определяющего латентного фактора(-ов). Геномная SEM используется в международном консорциуме Externalizing Consortium, который проанализировал полногеномные данные семи фенотипов, связанных с экстернализирующим суперспектром на ~1,5 миллионах человек, и выявил почти



600 значимых генетических локусов, связанных с общей предрасположенностью к экстернализации<sup>141</sup>. Полигенный риск, полученный на основе этого набора данных, предсказывал до 10% дисперсии общей оценки экстернализации в независимых выборках, и был значимым в сравнениях внутри пары сиблингов и между парами. Результаты показывают, что сосредоточение внимания при идентификации генов на общей предрасположенности к экстернализации, а не на индивидуальных расстройствах/поведении суперспектра, — плодотворный подход к большему пониманию генных влияний на эту область психопатологии.

## Средовые факторы риска

Десятилетия наблюдательных исследований выявили широкий спектр средовых факторов риска проблем экстернализации, охватывающих множество социальных сфер. Метаанализы подтверждают, что воспитание в среде абьюзивных отношений, пренебрежения и враждебности, насилие и принадлежность к девиантным группам демонстрируют значительную связь с разнообразными экстернализирующими явлениями<sup>142,143,144</sup>. Лонгитюдные исследования в общине подтверждают, что эти эффекты могут сохраняться в подростковом возрасте и старше<sup>145</sup>.

Воздействие токсичной среды сильное, но не однородное: конкретное событие порождает риск множества психических состояний и дезадаптивных черт личности экстернализирующего суперспектра<sup>146</sup>. Известных уникальных средовых факторов риска употребления или поведенческих расстройств, связанных с ПАВ, на сегодняшний момент не обнаружено.

Это наблюдение привело к исследованию того, как средовые патогены соотносятся с совокупностью экстернализирующих фенотипов. В эпидемиологической выборке различные формы жестокого обращения с детьми предсказывали индивидуальные различия латентной экстернализирующей дименсии: употребления ПАВ и антисоциальных поведенческих расстройств<sup>147</sup>. Этот эффект был воспроизведен в ряде когортных исследований<sup>148,149</sup>. В разных исследованиях тяжесть социального стресса предсказывала вариации фактора экстернализации, но не его уникальных компонентов. Эта закономерность очевидна в исследованиях других факторов риска, которые сосредоточены на исходах экстернализации, выходящих за рамки традиционных границ расстройства. Травля со стороны сверстников, опыт дискриминации и другие хронические стрессовые состояния: конфликты с романтическими партнерами и безработица, — все это предсказывало нахождение в латентном экстернализирующем спектре<sup>150,151</sup>.

Связь между экстернализирующим суперспектром и средовыми факторами стресса со временем становится двунаправленной. Исследования показывают, что вариации латентного экстернализирующего фактора предсказывают вероятность острых жизненных событий (например, арест) и продолжительных (например, супружеских разногласий)<sup>152,153</sup>. Эти стрессовые условия, в свою очередь, создают основу для реализации дальнейшего экстернализирующего поведения. Такой тип взаимодействия человека и среды подразумевает порочный круг стресса и усугубление проблем экстернализации, наподобие риска экстернализации вследствие отбора или социализации подростков в переходном возрасте<sup>145</sup>.

Таким образом, лонгитюдное исследование выявило сильную связь между широким спектром воздействий окружающей среды и экстернализирующим суперспектром. Гораздо меньше известно о том, предрасполагают ли определенные среды избирательно к расторможенному или антагонистическому спектру (или любым другим более однородным компонентам) в данном суперспектре. Имеющие-

ся данные позволяют предположить, что средовые факторы риска неспецифичны. Необходимы дополнительные исследования с использованием генетических данных для проверки этиологической роли предполагаемых средовых факторов риска с контролем пассивной корреляции между генами и средой (например, родители создают домашнюю среду, на которую влияют их наследственные характеристики)<sup>154</sup>.

## Нарушения когнитивной и эмоциональной обработки

Модель экстернализирующего суперспектра помогает структурировать литературу по когнитивным дефицитам, как показано на Рисунке 1. В частности, есть серьезные доказательства того, что когнитивные нарушения заметно выделяются в расторможенных формах экстернализации.

Признаки нарушения регуляторного контроля наиболее существенны для ДРЛ<sup>155,156,157,158,159</sup> и СД<sup>160,161</sup>, за которыми следуют растормаживающие черты<sup>162,163,164,165,166</sup>. Кроме того, дефицит устойчивого внимания, тормозного контроля и «низкий темп деятельности» (sluggish cognitive tempo) связаны с СДВГ<sup>162,167,168,169,170,171,172</sup>. В меньшей степени обнаруживаются данные о когнитивном дефиците у детей с ОВР<sup>173,174</sup>, что частично можно объяснить высокой коморбидностью как с СДВГ, так и с расстройством поведения<sup>175,176</sup>. Еще меньше данных о когнитивных нарушениях, связанных с интермиттирующим эксплозивным расстройством, которое характеризуется нарушениями социального познания и регуляции эмоций<sup>177,178,179,180</sup>. Нарушения регуляторных функций широко распространены у лиц с наркотической и алкогольной зависимостью<sup>181,182,183,184,185,186,187,188</sup>.

В антагонистическом спектре экстернализации когнитивный дефицит доказан для ПРЛ<sup>89,190</sup>, данные для нарциссического, истерического и параноидального РЛ получены в основном из опросников симптомов, описаний и черт<sup>191,192</sup>.

Антисоциальные черты связаны с дефицитом способности регулировать эмоции и сниженной чувствительностью к дистрессу у окружающих<sup>193,194,195,96</sup>. ОВР связаны с дефицитом эмпатии, а нарушение регуляции эмоций было выявлено как при ОВР, так и при интермиттирующем эксплозивном расстройстве<sup>180,197,198</sup>. Имеются данные о нарушении регуляции эмоций у лиц с зависимостью к ПАВ<sup>199,200,201</sup>.

Нарушение распознавания мимики и дефицит эмоциональной регуляции наблюдаются у лиц с ПРЛ<sup>202,203</sup>. Данные для нарциссического и параноидного РЛ (низкая эмоциональная эмпатия и сложности в регуляции эмоций<sup>204</sup>, а также сверхбдительность и низкая стрессоустойчивость<sup>205</sup> соответственно) получены из опросников симптомов, описаний и черт, а не при выполнении поведенческих задач.

## Нейрофизиологические показатели

Установленный нейрофизиологический индикатор общей экстернализации — это уменьшенная амплитуда зрительного P300 (P3) потенциала, связанного с событием (event-related potential, ERP)<sup>206</sup>, положительного ERP, который возникает в связи с редкими или так или иначе важными визуальными событиями в рамках продолжающейся серии стимулов.

Первоначально считалось, что это показатель предрасположенности к проблемам с алкоголем<sup>207</sup>, однако последующие исследования показали, что снижение P3 также связано с другими экстернализирующими состояниями<sup>208</sup>. В конечном итоге стало ясно, что P3 действует как индикатор высокой наследственной предрасположенности к проблемам экстернализации<sup>209,210</sup>. Как и экстернализация, амплитуда P3 в значительной мере наследуется, и ее связь с этим

фактором суперспектра отражает в общем аддитивные генетические влияния между ними<sup>211,212</sup>.

Другие данные указывают на генетически обусловленную связь между суперспектром экстернализации и выполнением задач на регуляторный контроль<sup>213</sup>, и очевидное совпадение в отношениях амплитуды РЗ и производительности выполнения задач с экстернализацией<sup>166,214</sup>. Уменьшенный РЗ отражает слабость когнитивного контроля, который связан с наследственным риском проблем экстернализации в целом<sup>215,216</sup>, что делает РЗ маркером общего экстернализирующего фактора на уровне суперспектра HiTOP.

Другой менее устоявшийся потенциальный маркер общей экстернализации – это уменьшенная амплитуда связанной с ошибкой негативности (error-related negativity, ERN), негативной ERP, которая очевидна после ошибок в задаче с ускоренным временем реакции и теоретически отражает мониторинг производительности и процессы обнаружения ошибок. Первоначально сообщалось о снижении ERN у людей с импульсивными чертами<sup>217,218</sup>, а позже и у людей с высоким уровнем общей экстернализации<sup>219</sup>. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить специфику связи снижения ERN с общей экстернализацией и выявить лежащую в основе этой связи нейронную систему. Необходимо также исследование этиологической основы связи между ERN и проблемами экстернализации, учитывая ограниченное количество работ такого рода на сегодняшний день<sup>220</sup>.

Исследования, которые оценивали антагонистические тенденции экстернализации наряду с общей экстернализацией, показали снижение РЗ и ERN по отношению к последнему, но не специфической для антагонизма дисперсии<sup>221,222</sup>. Напротив, антагонистическая экстернализация сильно связана со сниженной реактивностью мозга на «лицо, выражающее страх» (fearful face stimuli). В многочисленных исследованиях сообщалось о снижении активации миндалевидного тела на «лицо, выражающее страх» у детей/подростков, проявляющих антагонистические тенденции экстернализации (иногда называемые «холодной безэмоциональностью»)<sup>223,224</sup> наряду с проблемами поведения, по сравнению с детьми, у которых отсутствует антагонистическая экстернализация. Важно отметить, что этот эффект оказался специфичным для антагонистической экстернализации (холодной безэмоциональности) в группах детей, выбранных по наличию проблем экстернализации, но различающихся по уровню безэмоциональности<sup>210</sup>. В соответствии с этим, два исследования<sup>225,226</sup> сообщили о снижении ранних реакций ERP на «лицо, выражающее страх» у взрослых, с высокими показателями антагонистической экстернализации (так называемой «бесчувственности»). В этих исследованиях также оценивалась общая экстернализация, эффекты можно отнести к специфической для бесчувственности дисперсии. Ослабленная реакция на «лицо, выражающее страх» может отражать общую эмоциональную нечувствительность среди людей с антагонистической экстернализацией, или, возможно, дефицит эмпатии или аффилиации у этих людей<sup>227</sup>.

Интерпретации исследований по нейрофизиологическим индикаторам расторможенного экстернализирующего спектра HiTOP – в частности, проблем с употреблением психоактивных веществ – мешает неспособность различать специфические факторы и общую предрасположенность к экстернализации<sup>228</sup>, игнорирование различий между индикаторами предрасположенности и индикаторами симптомов или «шрамов»<sup>229</sup>, а также специфичный для каждого вещества характер конкретных индикаторов<sup>230</sup>. Например, несмотря на наличие убедительных доказательств особой роли дисфункции системы вознаграждения при зависимости от ПАВ, в настоящее время остается неясным, влечет

ли склонность к зависимости повышенную или пониженную чувствительность к естественным вознаграждениям<sup>231,232,233</sup> из-за ограничений существующих исследований. Чтобы преодолеть эти ограничения, необходимы лонгитюдные исследования, которые различают нейронные показатели преморбидной предрасположенности к проблемам экстернализации в целом, от конкретных показателей, указывающих на склонность к зависимости, или активных симптомов или стойких последствий зависимостей<sup>229</sup>.

## Нейровизуализация

Как и в других областях психиатрии, в литературе по нейровизуализации, посвященной экстернализации, преобладают исследования типа случай-контроль, но теперь они дополняются исследованиями, использующими трансдиагностический-dimensionalный подход. Исследования выявляют изменения в ряде сетей, вовлеченных в социально-эмоциональную обработку, аверсивное обучение, эмоциональную регуляцию и когнитивный контроль, с разными уровнями специфичности для антагонизма и растормаживания, и конструкций низшего порядка, которые вносят вклад в эти домены. Мы выделяем ряд ключевых сетей как демонстрацию совместности данных нейровизуализации с моделью экстернализации HiTOP.

Среди наиболее частых результатов – уменьшение объема миндалевидного тела, которое было замечено в исследованиях случай-контроль или при измерении симптомов конкретного расстройства для психопатии и ДРЛ<sup>234</sup>, проблем поведения и ОВР<sup>174</sup>, ПРЛ<sup>235,236</sup>, агрессии и насилия<sup>237</sup>, риска употребления ПАВ<sup>238,239</sup> и СДВГ<sup>240</sup>. Уменьшение объема миндалины коррелирует с общими показателями экстернализованных черт<sup>241,242</sup>, но большей выраженности достигают для холодно-безэмоциональных и антагонистических черт<sup>174,243</sup>, в отличие от признаков растормаживания.

Учитывая важность миндалевидного тела в социально-эмоциональной обработке, эмоциональных реакциях на аверсивные стимулы и аверсивном обучении<sup>244</sup>, подобные результаты согласуются с психологическими и психофизиологическими моделями, подчеркивающими социально-эмоциональный дефицит и нарушения узнавания страха как ключевые особенности в этиологии проблем антагонистического спектра<sup>245,246,247</sup>. Об уменьшении объема миндалины также сообщалось для других расстройств (например, посттравматического стрессового расстройства)<sup>245,246,247</sup>, так что специфичность этой связи требует дальнейшего изучения.

Уменьшение объема миндалины сопровождается изменениями активности при выполнении заданий и при расстройствах с высокими характеристиками антагонизма, что неоднократно демонстрировалось в функциональных магнитно-резонансных исследованиях людей с антисоциально-психопатическими и пограничными чертами личности<sup>248,249</sup>. Эти ассоциации, по-видимому, также наиболее убедительно отражают антагонизм/холодную безэмоциональность, а не расторможенность. Например, более низкая активность при выполнении заданий наблюдается в двусторонней миндале у людей с ОВР/расстройствами поведения по сравнению с СДВГ<sup>174</sup>, а исследования, использующие dimensionalный подход при определении тяжести симптомов, неоднократно наблюдали снижение ответа миндалины на социально-эмоциональные стимулы по отношению при наличии черт холодной безэмоциональности<sup>210,223,250</sup>.

Миндалевидное тело – лишь одна часть лимбической/паралимбической сети, которая участвует в различных аспектах экстернализации<sup>251,252</sup>. Нейровизуализационные исследования психопатии подчеркивают важность области орбитофронтальной/вентромедиальной префронтальной коры

(OFC/VMPFC)<sup>253</sup>, обнаруживающей сильную структурно-функциональную связность с миндалевидным телом<sup>254</sup>. Важность данного региона согласуется с ключевой ролью области в социальном познании, эмпатии и морали<sup>255,256</sup>, что помогло сформировать основу одной из самых известных нейронных моделей психопатии<sup>253</sup>. Важно то, что части этой области долгое время ассоциировались с ингибиторным контролем поведения, при этом поражения часто приводят к антисоциальному поведению, и к проблемам с импульсивностью и растормаживанием<sup>257</sup>. Таким образом, фенотипические ассоциации со структурными и функциональными особенностями в этих сетях выходят за рамки антагонизма или черт холодной безэмоциональности. Модели на животных и людях демонстрируют важность области OFC/VMPFC как для риска развития употребления психоактивных веществ<sup>258,259,260</sup>, так и для поведенческой зависимости<sup>261</sup>.

Несмотря на наличие признаков пересечения, указывающих на вовлечение доменов за пределами антагонизма или растормаживания, обнаруживаются различия между вентромедиальными и вентролатеральными префронтальными регионами, которые, по-видимому, согласуются с основными когнитивными и эмоциональными функциями этих регионов. Проблемы с социальными антагонистическими факторами более заметно отражаются в вентромедиальных регионах, тогда как изменения в вентролатеральных регионах (латеральные орбитальные/нижние фронтальные) больше связаны с когнитивным контролем (включая отторжение ответных реакций) и регуляторными функциями<sup>262</sup>. Например, дефицит когнитивного контроля демонстрирует значительную связь с вовлеченной в выполнение заданий нижней лобной извилины как при зависимости от ПАВ, так и при СДВГ<sup>263,264</sup>.

Дорсальная передняя поясная извилина представляет особый интерес с точки зрения экстернализации из-за ее роли как в мониторинге внимания, так и в мониторинге ошибок. Сообщалось об изменениях как структуры, так и функции в этой области в связи с различными экстернализирующими состояниями: СДВГ<sup>263,265,266</sup>, психопатиями и агрессивным поведением<sup>252</sup>, деструктивным поведением<sup>267</sup>, зависимостью от ПАВ<sup>260,268,269</sup> и поведенческой зависимостью<sup>261</sup>. Результаты представляют особый интерес, учитывая важность этой области в генерации ERN<sup>219</sup>, предполагая ключевую роль этой области в дефиците когнитивного контроля при проблемах экстернализации в целом (т. е. на уровне суперспектра HiTOP системы).

Рассматривая участие корковых областей в экстернализирующей психопатологии, следует отметить, что некоторые нейронные корреляты могут быть весьма обширными несмотря на то, что определенные области играют центральную роль в выражении форм экстернализации. Например, самый крупный на сегодняшний день метаанализ по СДВГ<sup>265</sup> сообщил не только о меньшей площади поверхности во фронтальной, поясной и височной областях коры головного мозга, но и более низком среднем эффекте по всей коре, причем выраженность общего дефицита снижается с детского до подросткового возраста и устраняется к взрослой жизни. Важно рассмотреть, как фенотипические проявления экстернализации связаны с процессами созревания мозга<sup>270,271</sup>.

Далее фокусом внимания исследователей экстернализации стали базальные ганглии. В частности, дисфункция мезолимбической и nigrostriарной систем неоднократно изучалась в аспекте мотивационных процессов вознаграждения (reward-motivational processes), связанных с риском и развитием зависимости<sup>272,273,274</sup>, и СДВГ<sup>265,275,276</sup>. Различия в функционировании этих систем были связаны с нарушением процесса оценки вознаграждения, недооценивания и импульсивности, которые характерны для проблем экстернали-

зации<sup>264,277,278,279</sup>. Даже в отношении антагонистического поведения индивидуальные различия в функционировании мезолимбических контуров могут резко повлиять на способ выражения антагонистических действий – например, в виде импульсивно-антиобщественных действий, которые возникают в этих условиях.

В одном из немногих исследований, посвященном изучению связи функциональной нейровизуализации с фактором экстернализации, при одновременном контроле оценки общего психопатологического фактора, была выявлена гипоактивация лобно-теменной сети во время выполнения задачи на рабочую память, связанная с более высокой оценкой по фактору «поведенческих нарушений» в первую очередь при симптомах СДВГ и расстройствах поведения<sup>280</sup>. Эти результаты дополняются недавними результатами для того же фактора и увеличенной связностью внутри лобно-теменной регуляторной сети, но уменьшенной связностью в сети<sup>281</sup> режима по умолчанию. Другие размерные меры экстернализации были аналогично связаны с сетевой дисфункцией преимущественно в вышеуказанных регионах<sup>282,283</sup>. Преимущественное рассмотрение нейронных сетей и их характеристик, а не отдельных областей мозга, наиболее вероятно будет важнее для описания роли нейронных систем и процессов в проблемах экстернализации.

## Другие биомаркеры

С экстернализирующей психопатологией были связаны аберрантные паттерны метилирования ДНК, включая зависимость<sup>284,285</sup> и антисоциальное поведение<sup>286,287,288</sup>. Эпигенетические данные указывают на наличие общих основных биологических процессов при ОВР и СДВГ: нарушение регуляции долгосрочной синаптической нейропластичности<sup>289</sup>. Считается, что метилирование ДНК – это молекулярный путь, посредством которого средовое воздействие преобразуется в фенотипические вариации, обеспечивая повышенную предрасположенность к экстернализирующим расстройствам<sup>290,291</sup>. В одном исследовании определили эпигенетический риск общей склонности к злоупотреблению ПАВ (табак, каннабис и алкоголь), который опосредовал предполагаемую связь между курением табака матерью в пренатальном периоде и употреблением ПАВ в подростковом возрасте<sup>292</sup>.

Эпигенетический риск, связанный с воспалением, при рождении был связан с более выраженными проблемами экстернализации в детском и подростковом возрасте<sup>293</sup>. Зарегистрировано повышение концентрации провоспалительных маркеров (цитокинов, С-реактивного белка) в периферических тканях, таких как кровь, при экстернализированной психопатологии<sup>294,295,296</sup>, включая СДВГ<sup>297,298,299</sup>, ДРЛ<sup>300</sup> и злоупотребление ПАВ<sup>300,301,302,303</sup>, хотя данные в этом отношении неоднозначны.

Данные метаанализов указывают на более сниженный уровень кортизола, связанного с постоянной агрессией и другим антисоциальным и расторможенным поведением у детей и взрослых<sup>305,306,307</sup>. Более того, ослабленная кортизоловая реакция на стресс связана с рецидивом у пациентов с зависимостью<sup>308</sup>. Таким образом, сниженный уровень кортизола может отражать нарушение способности регулировать реакции на стресс, что лежит в основе хронической экстернализирующей психопатологии и других форм психопатологии в более широком смысле<sup>309</sup>.

Низкая активность фермента моноаминоксидазы В (МАО-В) тромбоцитов является показателем сниженных центральных серотонинергических функций и коррелирует с импульсивными, агрессивными и антисоциальными чертами личности и поведением при СДВГ<sup>304</sup>, проблемах с алкоголем и курением<sup>310</sup>. Считается, что роль МАО-В в экстернализирующих расстройствах не зависит от воздействия табакокурения



на фермент<sup>311</sup>. Существуют данные о снижении уровня метаболита серотонина 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ННАА) в спинномозговой жидкости, характеризующее злоупотребление алкоголем и антисоциальное поведение, в том числе расторможенные формы агрессии<sup>312,313</sup>, хотя в целом этот эффект остается дискуссионным<sup>314</sup>. Таким образом, гиподисфункция серотонина может быть общим биологическим механизмом, лежащим в основе расторможенной и антагонистической психопатологии.

В целом данные исследований показывают, что состояния расторможенных и антагонистических спектров экстернализации имеют общие биологические механизмы. Однако однозначные выводы сложно сделать из-за методологических ограничений существующих исследований: небольших размерах выборок, фокусом на одном расстройстве и маленьким числом лонгитюдных исследований, особенно актуальных для разделения биологических маркеров риска и последствий употребления психоактивных веществ и/или лекарств.

### Преморбидные личностные характеристики

Непрерывность существования черт от раннего детства через подростковый и во взрослый возраст, лежащих в основе экстернализирующего суперспектра, подтверждена в ряде исследований<sup>74,315,316,317,318,319</sup>.

Например, растормаживание можно выявить в раннем детстве в виде сниженного произвольного контроля<sup>315,316</sup>, который является надежным предиктором последующего экстернализирующего поведения<sup>320,321</sup>. В литературе есть также свидетельства того, что низкая конформность и сознательность (выявляемые вместе со сниженным произвольным контролем) предсказывают экстернализирующее поведение в более позднем детстве и подростковом возрасте<sup>315,320</sup>. Более того, обнаружено, что негативная аффективность надежно предсказывает экстернализацию<sup>320,321</sup>, но обладает низкой специфичностью, поскольку скорее является фактором общего риска последующего развития психопатологии<sup>31,322</sup>.

Подобная модель сниженного произвольного контроля и выраженной негативной аффективности проспективно предсказывает индикаторы антисоциального поведения: расстройства поведения, СДВГ, ОВР и ДРЛ<sup>13,321,323,324,325,326,327</sup>. Для интермиттирующего взрывного расстройства доказательства ограничены<sup>328</sup>. Большое проспективное исследование (N=4983), проведенное в Австралии, показало, что выраженная негативная аффективность, сниженный произвольный контроль и динамизм (экстраверсия) в возрасте 4–5 лет однозначно предсказывают развитие симптомов СДВГ и расстройства поведения в возрасте 12–13 лет<sup>329</sup>. Исследование двух когорт новорожденных из Норвегии (N=797) показало, что выраженная негативная аффективность и высокая степень динамизма – предикторы увеличения симптомов ОВР в возрасте от 4 до 6<sup>326</sup> лет. Несмотря на то, холодные безэмоциональные черты в детстве и подростковом возрасте (низкая эмпатия, отсутствие раскаяния и нечувствительность к дистрессу окружающих) не учитываются в традиционных характерологических моделях, они также надежно предсказывают риск выраженного антисоциального поведения<sup>224,330</sup>.

Мало данных говорит в пользу того, чтобы включить предшественников дальнейшего развития РЛ, выделяемых в детстве, в антагонистический спектр модели HiTOP (например, истерическое, нарциссическое и параноидальное РЛ)<sup>317</sup>, но некоторые исследования показали, что негативная аффективность<sup>316,331</sup> и сниженный произвольный контроль<sup>331,332</sup> предсказывают ПРЛ, отражая результаты для других экстернализирующих расстройств. Наконец, SUD, отражающие расторможенную экстернализацию в модели

HiTOP, связаны со сниженным произвольным контролем<sup>333,334</sup> и высокой негативной аффективностью<sup>334</sup>, при этом данные указывают на связь с динамизмом/экстраверсией (например, при употреблении каннабиса)<sup>335</sup>.

В целом сочетание негативной аффективности с низким произвольным контролем представляет собой совокупность характерологических черт, работающую как предшественник экстернализирующего суперспектра. Спектры расторможенности и антагонизма в целом не демонстрируют различающихся связей с детскими характерологическими чертами, но есть некоторые свидетельства того, что холодная безэмоциональность представляет собой дополнительный фактор риска тяжелого антисоциального поведения.

### Течение болезни

Авторы описали траекторию экстернализирующего поведения, которая начинается с гиперактивности и импульсивности у детей дошкольного возраста, за которыми следуют правонарушения в средней школе, а также SUD и формирование антисоциальной личности в позднем подростковом возрасте и взрослой жизни<sup>336,337,338</sup>. Данный образец развития экстернализирующего поведения предполагает наличие общей этиологии, что привело к мысли о том, что коморбидность отдельных экстернализирующих расстройств DSM скорее является артефактом, из-за разделения единой конструкции на множественные диагнозы.

Валидность экстернализирующего суперспектра подтверждается и стабильностью экстернализирующего поведения во времени<sup>339,340</sup>, от детского возраста до позднего подросткового<sup>340</sup>. Olson и соавт.<sup>341</sup> оценивали экстернализацию на протяжении всего школьного возраста и в 17 лет, используя мультиинформантный подход. Авторы обнаружили, что дети с риском проблем экстернализации в более позднем детстве и в 17 лет воспринимались как «трудные» и неуправляемые в раннем детстве. Восприятие родителями поведения детей предсказывало экстернализирующее поведение с 13 мес и оставалось устойчивым предиктором на протяжении всего позднего подросткового возраста.

Антагонистические и расторможенные спектры не продемонстрировали существенных различий в паттернах траекторий развития.

### Ответ на лечение

Многочисленные терапевтические методы доказали свою эффективность в лечении экстернализирующих расстройств у детей и подростков: поведенческие/психосоциальные<sup>342,343,344</sup>, системные/школьные<sup>345,346,347</sup> и психофармакологические<sup>348,349,350,351</sup>, в то время как только некоторые методы успешно применялись для взрослых (например, использование мотивационного консультирования, давно применяющегося для лечения SUD, показало, что лечебный эффект сохраняется до двух лет, при этом у 75% участников наблюдается некоторое улучшение<sup>352</sup>).

Метаанализ эффективности психосоциального лечения для проблем экстернализации у детей до 8 лет<sup>353</sup> 36 рандомизированных сравнительных исследований выявил, что общие экстернализирующие симптомы показали наибольший ответ на лечение, сопровождающееся сопротивлением/некомплаентностью. Импульсивность/гиперактивность показали самую слабую реакцию (хотя размер эффекта оставался в пределах «среднего» диапазона). Эти данные свидетельствуют о том, что дифференциальный подход, разработанный для лечения конкретных компонентов экстернализации, может иметь большую клиническую ценность, чем применение индивидуальных методов лечения отдельных расстройств.



В поддержку дименсионального подхода Epstein и соавт.<sup>354</sup> сделали метаанализ 28 исследований психосоциальных вмешательств для проблем экстернализации у детей. Используя дисперсию случайных эффектов, они обнаружили, что дименсиональная оценка тяжести экстернализации объясняет значимую дополнительную дисперсию в прогнозировании результатов лечения.

Более того, практически полезно оценивать весь диапазон экстернализирующего суперспектра в рандомизированных клинических испытаниях лечения экстернализирующей психопатологии. Например, в метаанализе, проведенном Battagliese и соавт.<sup>355</sup>, авторы сообщили, что не могут изучить влияние когнитивно-поведенческой терапии на определенные диагностические подгруппы, потому что ни одно исследование не оценивало симптомы СДВГ у детей с диагнозом ОВР, и только два исследования учитывали детей с расстройством поведения. Учитывая высокие показатели коморбидности в экстернализирующем спектре, оценка и лечение всего спектра экстернализирующих проблем у конкретного клиента может оказаться экономным и эффективным подходом к разработке будущих вмешательств.

## Резюме данных о валидности

Доказательства валидности суммированы в Таблице 2. Эта таблица показывает взаимосвязанность как в пределах расторможенного и антагонистического спектров, так и между ними. Это подтверждает обоснованность иерархической концептуализации, состоящей из общего экстернализирующего суперспектра с двумя различимыми спектрами. Как показано в столбце «Общая специфичность», большая часть валидаторов (шестнадцать) обосновывают общий экстернализирующий суперспектр, причем некоторые (восемь) очевидны для растормаживающего, а один – для антагонистического.

Примечательно, что пустые ячейки в таблице указывают на отсутствие доказательств, а не на отсутствие эффекта, они могут стать плодотворными областями для будущих исследований. Дизайны исследований с большими выборками, в которых хорошо охарактеризованы все элементы экстернализирующего суперспектра, наряду с несколькими валидаторами, могут помочь сделать более правильные выводы, решая вопросы обобщаемости и специфичности.

Многие рассматриваемые здесь валидаторы могут быть неспецифичными для экстернализации. Например, провоспалительные биомаркеры были связаны с суперспектром психоза HiTOP<sup>19</sup>. Эти и другие факторы (например, неблагополучие в детстве), вероятно, относятся к общему риску развития психопатологии, и не специфичны для риска экстернализации.

Таким образом, результаты валидности хорошо согласуются со структурой психопатологии, принятой консорциумом HiTOP. Рассматривая обоснованность психопатологических концепций, недостаточно сосредотачиваться на диагностических категориях изолированно. Общее описание психопатологического феномена наряду с оценкой конкретных валидаторов на больших выборках может углубить наше понимание и выявить взаимодействия между структурной организацией психопатологии и множеством предполагаемых причин и коррелятов.

## ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ПОЛЕЗНОСТИ

### Надежность

Результаты крупнейших исследований надежности диагностики психических расстройств были получены в полевых испытаниях официальных систем классификации, DSM и МКБ. Результаты полевых испытаний DSM-5 под-

твердили умеренную/хорошую надежность для расстройства употребления алкоголя (коэффициент каппа повторяемости измерений 0,40) и сомнительную надежность для ДРЛ (каппа =0,21)<sup>356</sup>. Эти оценки ниже, чем в полевых испытаниях DSM-IV, в основном из-за того, что стали использоваться «обычные методы клинического интервью»<sup>356</sup> вместо ранее используемых высокоструктурированных диагностических интервью<sup>357</sup>. Тем не менее дополнительный анализ DSM-5 межсекторальных дименсиональных критериев экстернализирующих конструктов (ограниченных употреблением алкоголя, табака и наркотиков) продемонстрировал более высокую надежность по сравнению с их категориальными аналогами<sup>358</sup>.

Прямые сравнения континуальных и категориальных систем оценки психопатологии редки. В обзоре Markon и соавт.<sup>4</sup> обнаружили, что континуальные системы оценки психопатологии чаще более надежны, чем дискретные измерения во всех областях психопатологии, и что общая метааналитическая оценка надежности для экстернализирующего домена составляет 0,77.

Все больше исследований изучают надежность РЛ и личностных дименсий спектра экстернализации. При использовании личностного опросника для DSM-5 (PID-5)<sup>359</sup>, специально разработанного для реализации дименсиональной модели DSM-5 для РЛ, была выявлена высокая внутренняя надежность для растормаживания (омега Макдональда =0,80) и антагонизма (омега =0,83)<sup>360</sup>.

В течение одного года исследования обнаружено, что экстернализирующие домены PID-5 относительно стабильны во времени у людей с диагнозом РЛ<sup>36</sup>. В исследовании, посвященном изучению личностных черт и РЛ, выявлены высокие уровни стабильности в течение двухнедельного периода (называемые авторами достоверностью (dependability)) для домена антагонизма (0,86) и растормаживания (0,86) PID-5<sup>362</sup>. Кроме того, авторы представили доказательства явных преимуществ дименсионального подхода по сравнению с категориальным для РЛ, традиционно связанных с экстернализирующим доменом (например, ДРЛ).

### Объяснительная и прогностическая сила

Используя данные двух крупных исследований «Национального эпидемиологического исследования по алкоголю и связанным с ним состояниям» (NESARC), «Крупного лонгитюдного исследования населения», Kim и Eaton<sup>61</sup> продемонстрировали, что экстернализирующая дименсия исследования 1 предсказывает диагнозы психических расстройств исследования 2 лучше, чем индивидуальные диагнозы.

Экстернализирующие дименсии также превосходили диагнозы при объяснении различий в суицидальности, психотических переживаниях и расстройстве интернализирующего типа<sup>363</sup>. Кроме того, экстернализирующий аспект опосредует отношения таких конструктов, как жестокое обращение в детстве, с диагностированными психическими расстройствами экстернализирующего типа (например, SUD)<sup>147</sup>. Подобные общие и специфические для расстройств результаты обнаруживаются при изучении субъективно ощущаемой расовой дискриминации<sup>151</sup>, стрессовой реакции<sup>59</sup> и транслировании экстернализирующих расстройств от родителей к потомству.

Таким образом, исследование указывает на превосходство концепции экстернализирующей психопатологии HiTOP в прогнозировании широкого круга валидаторов расстройства.

### Клиническая полезность

Полезность интеграции модели HiTOP в клиническую практику была недавно рассмотрена<sup>364</sup>. Conway и соавт.<sup>44</sup>

продемонстрировали, что структура HiTOP хорошо распространяется на паттерны коморбидности среди диагнозов, которые практикующие врачи ставят в повседневной практике. Кроме того, они продемонстрировали, что категориальные диагнозы не обеспечивают дополнительной валидности при прогнозировании суицидальности и самоповреждений по отношению к дименсиям HiTOP.

Исследования клинической полезности дименсиональных и категориальных концептуализаций экстернализации в значительной степени идут от изучения РЛ и опираются на оценки полезности практикующими специалистами. Эти исследования оценивают клиническую полезность дименсиональных и категориальных структур по различным параметрам (простота использования, полезность при общении с другими специалистами в области здравоохранения, полезность при разработке терапевтического вмешательства и полезность при планировании лечения). Bornstein and Natoli<sup>365</sup>, обобщив литературу по данной теме, обнаружили, что дименсиональные модели РЛ оцениваются положительнее категориальных в большинстве областей клинического применения.

### Способы оценки

Опросник экстернализирующего спектра (The Externalizing Spectrum Inventory, ESI) – наиболее хорошо проверенный инструмент оценки отдельных аспектов и глобального уровня экстернализирующего суперспектра. ESI был разработан с использованием обработки информации по типу «снизу вверх» для нацеливания на 23 аспекта экстернализации и учетом иерархической структуры общей экстернализации (или растормаживания) наряду со специфическими факторами, связанными с безэмоциональностью/агрессией и злоупотреблением ПАВ<sup>15</sup>.

Независимые исследования валидации продемонстрировали, что общие факторы ESI обладают валидностью совпадающей с таковой для многомерного опросника личности (MPQ)<sup>366</sup>, показателей целостности, и ряда симптомов экстернализирующих расстройств DSM-IV, личностных черт, психопатий и симптомов зависимости от ПАВ<sup>219,367,368</sup>.

Для улучшения клинической применимости ESI были разработаны краткие формы (при использовании data-driven подхода) и адаптивные шкалы. Patrick и соавт.<sup>16</sup> сделали краткие формы из 23 аспектов со 160 пунктами (по сравнению с 415), ранжированных по 3 – 11 пунктов на аспект, сохраняющих внутреннюю однородность и воспроизводящих структуру полного ESI. Формы демонстрировали валидность, схожую с MPQ. Дополнительная независимая проверка подтвердила эффективные психометрические свойства краткой формы<sup>369</sup>. Совсем недавно Sunderland и соавт.<sup>370</sup> продемонстрировали осуществимость компьютеризированных версий ESI, получив такие же оценки, как и у полной версии ESI, приемлемый уровень надежности, и включив небольшое количество пунктов, адаптированных для каждого респондента.

Также доступны комплексные личностные опросники для оценки экстернализирующего спектра, например реструктурированная форма Миннесотского многоаспектного личностного опросника (MMPI-2-RF)<sup>371</sup> и опросник оценки личности (PAI)<sup>372</sup>. MMPI-2-RF оценивает поведенческую/экстернализирующую дисфункцию на более высоком уровне, включающем первазивные нарушения с неконтролируемым или вызывающим поведением, наряду с оценкой конкретных аспектов (проблем поведения у несовершеннолетних, злоупотребление ПАВ, агрессия, склонность к гневу), напрямую отображающих ту же модель экстернализирующего спектра, что и HiTOP и ESI<sup>373,374,375,376</sup>.

Шкала MMPI-2-RF Personal Psychopathology Five (PSY-5-RF) также содержит показатели антагонизма

(агрессивности) и растормаживания на уровне черт. Более того, факторный анализ с использованием шкал PAI обычно выявляет трех- или четырехфакторные структуры с факторами, напоминающие растормаживание и антагонизм<sup>373</sup>.

Есть также несколько инструментов, отображающих и, следовательно, операционализирующих экстернализирующий суперспектр через дименсиональные личностные черты: PID-5<sup>359</sup>, NEO опросник личности 3 (NEO-PI-3)<sup>377</sup> и «Комплексная оценка черт, соответствующих расстройству личности» (CAT-PD)<sup>378</sup>. PID-5 оценивает черты доменов антагонизма и растормаживания<sup>379</sup>. Совместный анализ (conjoint analysis) нескольких дименсиональных опросников личностных черт – PID-5, CAT-PD и NEO-PI-3 – выявил доказательства в пользу пятифакторного решения, сильно схожего с моделью HiTOP и включающего факторы антагонизма и растормаживания, которые объединились в общую экстернализирующую дименсию при иерархическом анализе<sup>83</sup>.

Для оценки экстернализирующего и расторможенного поведения у детей и подростков широко использовался ряд показателей: опросник поведения ребенка (CBCL)<sup>380</sup>, опросник сильных и слабых сторон (SDQ)<sup>381</sup> и диагностическое интервью-перечень для детей (DISC)<sup>382</sup>, и факторный анализ, выявивший сильную взаимосвязь между этими показателями и структурой HiTOP<sup>383,384,385</sup>.

Наконец, существует множество шкал, предназначенных для измерения определенных аспектов экстернализирующего и расторможенного поведения: употребление ПАВ, импульсивности и агрессии<sup>386,387,388</sup>.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подход HiTOP направлен на углубление нашего понимания естественной организации экстернализирующей психопатологии по крайней мере по трем основным направлениям.

Во-первых, экстернализирующая психопатология включает два спектра: расторможенность и антагонизм. Эти спектры демонстрируют как сходства, так и различия, согласующиеся с идеей растормаживающих и антагонистических аспектов более широкого и более общего экстернализирующего суперспектра. Тем не менее, чтобы полностью охарактеризовать пациента, необходимо рассмотреть профиль основных психопатологических спектров, как подробно описано в предыдущих публикациях HiTOP<sup>1,19,364</sup>.

Во-вторых, подход HiTOP подчеркивает, что клинически значимые проблемы экстернализации лежат в континууме от нормального функционирования до дезапативных черт. Раннее проявление растормаживающих и антагонистических черт в развитии часто предшествует возникновению серьезных последствий (например, поведения, которое является основанием для ареста). Таким образом, подход HiTOP объединяет дименсиональные и онтогенетические взгляды на психопатологию, как части более интегрированного подхода к пониманию развития, так и сильных популяционных вариаций социально значимых экстернализирующих тенденций.

В-третьих, подход HiTOP направлен на устранение неоднородности проблем экстернализации путем объяснения конкретных характеристик и дименсий симптомов широких спектров. На Рисунке 1 представлено доказательное руководство по составным узким элементам экстернализации. Тем не менее продолжение исследований природы конкретных субэлементов экстернализирующей психопатологии важно, поскольку диагностика должна базироваться на доказательствах, а не на традиции и мнимом авторитете<sup>15,374</sup>.



## Будущие направления

Предлагаемая HiTOP-модель экстернализирующего спектра базируется на обширной доказательной базе. Тем не менее есть перспектива для исследования дискретной и континуальной природы психопатологии на основе имеющихся данных. Модель HiTOP предназначена для включения всех эмпирически установленных психопатологических конструктов, дименсиональной или категориальной природы. На сегодняшний день эмпирически установлены только дименсиональные конструкты. Если оставить в стороне сложные политические вопросы, подразумеваемые этой ситуацией (например, то, как авторитетными нозологиями склонны признавать установленные категории, а не эмпирически установленные дименсии), количественные методы рассудят континуальные и дискретные подходы к структуре психопатологии. Дальнейшие исследования в этом направлении могут помочь поставить психиатрическую нозологию на более прочную эмпирическую основу<sup>3,19</sup>.

Систематические исследования могут также помочь теоретически объяснить связь психопатологических вариаций с последствиями вмешательства. Вместо того, чтобы устанавливать условные границы между расстройствами, диагностические алгоритмы могут связать клинические проявления с оптимальной стратегией лечения. На практике клинические решения редко сосредотачиваются на том, «лечить или не лечить». Скорее, встает вопрос о степени интенсивности вмешательства в ответ на соответствующий уровень клинической потребности. Например, проблемы экстернализации часто проявляются в виде SUD, поскольку зависимость от ПАВ создает острую потребность в лечении. Вмешательства, связанные с употреблением ПАВ, могут варьироваться от детоксикации в амбулаторных условиях до частичной госпитализации и лечения стационарными методами. Эта приблизительная порядковая шкала интенсивности вмешательств привязана к клинической потребности (например, для устранения медицинских осложнений может потребоваться тщательное наблюдение и пребывание в стационаре). В конечном счете варианты лечения привязаны к выраженности клинических проявлений, полагающихся на типах доказательств, рассмотренных здесь.

## ВЫВОДЫ

Подход HiTOP к клинической диагностике обеспечивает эмпирическую и иерархическую доказательную концептуализацию экстернализирующих расстройств. Имеются обширные доказательства валидности и полезности подхода. Инструменты оценки экстернализирующих конструктов уже существуют, в связи с чем подход HiTOP может быть легко реализован в клинической практике.

Рекомендуется проведение дальнейших исследований, но сама модель HiTOP готова к использованию учеными и клиницистами, заинтересованными в том, чтобы основывать клиническую практику на доказательных методах. Подход HiTOP направлен на решение проблем неоднородности, коморбидности и низкой надежности, для достоверного и надежного описания пациентов, потенциально способного привести к открытиям и выбору оптимальных вмешательств.

## БЛАГОДАРНОСТИ

R.F. Krueger частично поддерживается Национальным институтом здравоохранения США (гранты № R01AG053217, U19AG051426). K. Hobbs поддерживается Программой стипендий для аспирантов Национального научного фонда (грант № 00074041). K. Forbush поддерживается Министерством обороны США и Канзасским университетом

в рамках программы Research Excellence Initiative. D. Dick поддерживается Национальным институтом здравоохранения США (гранты № K02AA018755, P50AA022537, R01DA050721). Дополнительную информацию о консорциуме HiTOP можно найти на <http://medicine.stonybrookmedicine.edu/HITOP>. D. Watson and R. Kotov являются ведущими соавторами данной статьи.

В состав рабочей группы HiTOP Utility входят, помимо авторов этой статьи, Kamran Afzali, Marina A. Bornovalova, Natacha Carragher, David C. Cicero, Anna R. Docherty, Michael B. First, Eiko I. Fried, Michael N. Hallquist, Katherine Jonas, Kristian E. Markon, Les C. Morey, Stephanie N. Mullins-Sweatt, Kristin Naragon-Gainey, Brady Nelson, Thomas M. Olino, Praveetha Patalay, Aaron L. Pincus, Craig Rodriguez-Seijas, Lauren A. Rutter, Giovanni A. Salum, Alexander J. Shackman, Andrew E. Skodol, Kathryn Tabb, Nicholas Wagner, Ashley L. Watts, Amanda A. Uliaszek, Johannes Zimmermann and Richard E. Zinbarg.

## Библиография

1. Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): a dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol* 2017;126:454-77.
2. Kotov R, Krueger RF, Watson D. A paradigm shift in psychiatric classification: the Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP). *World Psychiatry* 2018;17:24-5.
3. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. Progress in achieving quantitative classification of psychopathology. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
4. Markon KE, Chmielewski M, Miller CJ. The reliability and validity of discrete and continuous measures of psychopathology: a quantitative review. *Psychol Bull* 2011;137:856-79.
5. Shankman SA, Funkhouser CJ, Klein DN et al. Reliability and validity of severity dimensions of psychopathology assessed using the Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID). *Int J Methods Psychiatr Res* 2018;27:e1590.
6. 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.
7. Watson D. Subtypes, specifiers, epicycles, and eccentrics: toward a more parsimonious taxonomy of psychopathology. *Clin Psychol Sci Pract* 2003;10:233-8.
8. Cuesta MJ, Peralta V. Integrating psychopathological dimensions in functional psychoses: a hierarchical approach. *Schizophr Res* 2001;52:215-29.
9. Kotov R, Foti D, Li K et al. Validating dimensions of psychosis symptomatology: neural correlates and 20-year outcomes. *J Abnorm Psychol* 2016;125:1103-19.
10. Reininghaus U, Böhnke JR, Chavez-Baldini U et al. Transdiagnostic dimensions of psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *World Psychiatry* 2019;18:67-76.
11. Ruggero CJ, Kotov R, Watson D et al. Beyond a single index of mania symptoms: structure and validity of subdimensions. *J Affect Disord* 2014;161:8-15.
12. Anderson JL, Sellbom M, Ayearst L et al. Associations between DSM-5 section III personality traits and the Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2-Restructured Form (MMPI-2-RF) scales in a psychiatric patient sample. *Psychol Assess* 2015;27:801-15.
13. Forbes MK, Kotov R, Ruggero CJ et al. Delineating the joint hierarchical structure of clinical and personality disorders in an outpatient psychiatric sample. *Compr Psychiatry* 2017;79:19-30.
14. Krueger RF, Chentsova-Dutton YE, Markon KE et al. A cross-cultural study of the structure of comorbidity among common psychopathological syndromes in the general health care setting. *J Abnorm Psychol* 2003;112:437-47.
15. Krueger RF, Markon KE, Patrick CJ et al. Linking antisocial behavior, substance use, and personality: an integrative quantitative model of the adult externalizing spectrum. *J Abnorm Psychol* 2007;116:645-66.
16. Patrick CJ, Kramer MD, Krueger RF et al. Optimizing efficiency of psychopathology assessment through quantitative modeling: development of a brief form of the Externalizing Spectrum Inventory. *Psychol Assess* 2013;25:1332-48.
17. Caspi A, Moffitt TE. All for one and one for all: mental disorders in one dimension. *Am J Psychiatry* 2018;175:831-44.
18. Lahey BB, Krueger RF, Rathouz PJ et al. A hierarchical causal taxonomy of psychopathology across the life span. *Psychol Bull* 2016;143:142-86.

19. Kotov R, Jonas KG, Carpenter WT et al. Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): I. Psychosis super-spectrum. *World Psychiatry* 2020;19:151-72.
20. Mullins-Sweatt SN, DeShong HL, Lengel GJ et al. Disinhibition as a unifying construct in understanding how personality dispositions undergird psychopathology. *J Res Personal* 2019;80:55-61.
21. Lynam DR, Miller JD. The basic trait of antagonism: an unfortunately underappreciated construct. *J Res Personal* 2019;81:118-26.
22. DeYoung CG, Chmielewski M, Clark LA et al. The distinction between symptoms and traits in the Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP). Submitted for publication.
23. Krueger RF, Eaton NR. Transdiagnostic factors of mental disorders. *World Psychiatry* 2015;14:27-9.
24. Blanco C, Wall MM, He J-P et al. The space of common psychiatric disorders in adolescents: comorbidity structure and individual latent liabilities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:45-52.
25. Castellanos-Ryan N, Struve M, Whelan R et al. Neural and cognitive correlates of the common and specific variance across externalizing problems in young adolescence. *Am J Psychiatry* 2014;171:1310-9.
26. Gomez R, Stavropoulos V, Vance A et al. Re-evaluation of the latent structure of common childhood disorders: is there a general psychopathology factor (P-factor)? *Int J Ment Health Addict* 2019;17:258-78.
27. Lahey BB, Rathouz PJ, Van Hulle C et al. Testing structural models of DSM-IV symptoms of common forms of child and adolescent psychopathology. *J Abnorm Child Psychol* 2008;36:187-206.
28. Martel MM, Pan PM, Hoffmann MS et al. A general psychopathology factor (P factor) in children: structural model analysis and external validation through familial risk and child global executive function. *J Abnorm Psychol* 2017;126:137-48.
29. Ollino TM, Bufferd SJ, Dougherty LR et al. The development of latent dimensions of psychopathology across early childhood: stability of dimensions and moderators of change. *J Abnorm Child Psychol* 2018;46:1373-83.
30. Verona E, Javdani S, Sprague J. Comparing factor structures of adolescent psychopathology. *Psychol Assess* 2011;23:545-51.
31. Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clin Psychol Sci* 2014;2:119-37.
32. Keyes KM, Eaton NR, Krueger RF et al. Thought disorder in the meta-structure of psychopathology. *Psychol Med* 2013;43:1673-83.
33. Verona E, Sachs-Ericsson N, Joiner TE. Suicide attempts associated with externalizing psychopathology in an epidemiological sample. *Am J Psychiatry* 2004;161:444-51.
34. Wright AGC, Krueger RF, Hobbs MJ et al. The structure of psychopathology: toward an expanded quantitative empirical model. *J Abnorm Psychol* 2013;122:281-94.
35. Krueger RF, Caspi A, Moffitt TE et al. The structure and stability of common mental disorders (DSM-III-R): a longitudinal-epidemiological study. *J Abnorm Psychol* 1998;107:216-27.
36. Beesdo-Baum K, Höfler M, Gloster AT et al. The structure of common mental disorders: a replication study in a community sample of adolescents and young adults. *Int J Methods Psychiatr Res* 1998;18:204-20.
37. Wittchen HU, Beesdo-Baum K, Gloster AT et al. The structure of mental disorders re-examined: Is it developmentally stable and robust against additions?. *Int J Methods Psychiatr Res* 2009;18:189-203.
38. Carragher N, Krueger RF, Eaton NR et al. ADHD and the externalizing spectrum: direct comparison of categorical, continuous, and hybrid models of liability in a nationally representative sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:1307-17.
39. Eaton NR, Krueger RF, Keyes KM et al. Borderline personality disorder comorbidity: relationship to the internalizing-externalizing structure of common mental disorders. *Psychol Med* 2011;41:1041-50.
40. Lahey BB, Applegate B, Hakes JK et al. Is there a general factor of prevalent psychopathology during adulthood? *J Abnorm Psychol* 2012;121:971-7.
41. Waldman ID, Poore HE, van Hulle C et al. External validity of a hierarchical dimensional model of child and adolescent psychopathology: tests using confirmatory factor analyses and multivariate behavior genetic analyses. *J Abnorm Psychol* 2016;125:1053-66.
42. De Jonge P, Wardenar KJ, Lim CC et al. The cross-national structure of mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Psychol Med* 2018;48:2073-84.
43. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:90-100.
44. Conway CC, Mansolf M, Reise SP. Ecological validity of a quantitative classification system for mental illness in treatment-seeking adults. *Psychol Assess* 2019;31:730-40.
45. Cox BJ, Clara IP, Enns MW. Posttraumatic stress disorder and the structure of common mental disorders. *Depress Anxiety* 2002;15:168-71.
46. Forbush KT, Watson D. The structure of common and uncommon mental disorders. *Psychol Med* 2013;43:97-108.
47. Forbush KT, South SC, Krueger RF et al... Locating eating pathology within an empirical diagnostic taxonomy: evidence from a community-based sample. *J Abnorm Psychol* 2010;119:282-92.
48. James LM, Taylor J. Revisiting the structure of mental disorders: borderline personality disorder and the internalizing/externalizing spectra. *Br J Clin Psychol* 2008;47:361-80.
49. Krueger RF. The structure of common mental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:921-6.
50. Krueger RF, Hicks BM, Patrick CJ et al. Etiologic connections among substance dependence, antisocial behavior and personality: modeling the externalizing spectrum. *J Abnorm Psychol* 2002;111:411-24.
51. Miller MW, Fogler JM, Wolf EJ et al. The internalizing and externalizing structure of psychiatric comorbidity in combat veterans. *J Trauma Stress* 2018;21:58-65.
52. Miller MW, Wolf EJ, Reardon A et al. Personality and the latent structure of PTSD comorbidity. *J Anxiety Disord* 2012;26:599-607.
53. Tuvblad C, Zheng M, Raine A et al. A common genetic factor explains the covariation among ADHD ODD and CD symptoms in 9-10 year old boys and girls. *J Abnorm Child Psychol* 2009;37:153-67.
54. Young SE, Stallings MC, Corley RP et al. Genetic and environmental influences on behavioral disinhibition. *Am J Med Genet* 2000;96:684-95.
55. Kotov R, Ruggero CJ, Krueger RF et al. New dimensions in the quantitative classification of mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1003-11.
56. Kendler KS, Aggen SH, Knudsen GP et al. The structure of genetic and environmental risk factors for syndromal and subsyndromal common DSM-IV Axis I and Axis II disorders. *Am J Psychiatry* 2011;168:29-39.
57. Røysamb E, Kendler KS, Tambs K et al. The joint structure of DSM-IV Axis I and Axis II disorders. *J Abnorm Psychol* 2011;120:198-209.
58. Conway CC, Brown TA. Evaluating dimensional models of psychopathology in outpatients diagnosed with emotional disorders: a cautionary tale. *Depress Anxiety* 2018;35:898-902.
59. Conway CC, Starr LR, Espejo EP et al. Stress responsivity and the structure of common mental disorders: transdiagnostic internalizing and externalizing dimensions are associated with contrasting stress appraisal biases. *J Abnorm Psychol* 2016;125:1079-89.
60. Farmer RF, Seeley JR, Kosty DB et al. Refinements in the hierarchical structure of externalizing psychiatric disorders: patterns of lifetime liability from mid-adolescence through early adulthood. *J Abnorm Psychol* 2009;118:699-710.
61. Kim H, Eaton NR. The hierarchical structure of common mental disorders: connecting multiple levels of comorbidity, bifactor models, and predictive validity. *J Abnorm Psychol* 2015;124:1064-78.
62. Slade T, Watson D. The structure of common DSM-IV and ICD-10 mental disorders in the Australian general population. *Psychol Med* 2006;36:1593-1600.
63. Vollebergh WA, Iedema J, Bijl RV et al. The structure and stability of common mental disorders: the NEMESIS study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:597-603.
64. Wright AGC, Simms LJ. A metastructural model of mental disorders and pathological personality traits. *Psychol Med* 2015;45:2309-19.
65. Kotov R. New dimensions in the quantitative classification of mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1003-11.
66. Kendler KS, Myers JM, Maes HH et al. The relationship between the genetic and environmental influences on common internalizing psychiatric disorders and mental well-being. *Behav Genet* 2011;41:641-50.
67. Samuel D, Widiger T. A meta-analytic review of the relationships between the five-factor model and DSM-IV-TR personality disorders: a facet level analysis. *Clin Psychol Rev* 2008;28:1326-42.
68. Saulsman LM, Page AC. The five-factor model and personality disorder empirical literature: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2004;23:1055-85.

69. Shiner RL, Tackett JL. Personality disorders in children and adolescents. In: Mash EJ, Barkley RA (eds). *Child psychopathology*. New York: Guilford, 2014:848-96.
70. Frick PJ, Myers TDW. Conduct disorder and callous-unemotional traits. In: Lochman JE, Matthys W (eds). *The Wiley handbook of disruptive and impulse-control disorders*. Chichester: Wiley-Blackwell, 2018:37-54.
71. Widiger TA, Sellbom M, Chmielewski M et al. Personality in a hierarchical model of psychopathology. *Clin Psychol Sci* 2019;7:77-92.
72. Krueger RF, South SC. Externalizing disorders: cluster 5 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11. *Psychol Med* 2009;39:2061-70.
73. Markon KE, Krueger RF, Watson D. Delineating the structure of normal and abnormal personality: an integrative hierarchical approach. *J Pers Soc Psychol* 2005;88:139-57.
74. Rothbart MK, Ahadi SA, Evans DE. Temperament and personality: origins and outcomes. *J Pers Soc Psychol* 2000;78:122-35.
75. Watson D, Clark LA, Chmielewski M. Structures of personality and their relevance to psychopathology: II. Further articulation of a comprehensive unified trait structure. *J Pers* 2008;76:1545-86.
76. Tackett JL, Slobodskaya HR, Mar RA et al. The hierarchical structure of childhood personality in five countries: continuity from early childhood to early adolescence. *J Pers* 2012;80:847-79.
77. Crego C, Widiger TA. Convergent and discriminant validity of alternative measures of maladaptive personality traits. *Psychol Assess* 2016;28:1561-75.
78. Somma A, Krueger RF, Markon KE et al. The replicability of the personality inventory for DSM-5 domain scale factor structure in U.S. and non-U.S. samples: a quantitative review of the published literature. *Psychol Assess* 2019;31:861-77.
79. Tackett JL, Martel MM, Kushner SC. Temperament, externalizing disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Zentner M, Shiner RL (eds). *Handbook of temperament*. New York: Guilford, 2012:562-80.
80. Watson D, Clark LA. Personality traits as an organizing framework for personality pathology. *Personal Ment Health* 2020;14:51-75.
81. Watson D, Stasik SM, Ro E et al. Integrating normal and pathological personality: relating the DSM-5 Trait-Dimensional Model to general traits of personality. *Assessment* 2013;20:312-26.
82. Watters CA, Bagby RM. A meta-analysis of the five-factor internal structure of the Personality Inventory for DSM-5. *Psychol Assess* 2018;30:1255-60.
83. Wright AGC, Simms LJ. On the structure of personality disorder traits: conjoint analyses of the CAT-PD, PID-5, and NEO-PI-3 trait models. *Personal Disord Theory Res Treat* 2014;5:43-54.
84. Rojas SL, Widiger TA. Coverage of the DSM-IV-TR/DSM-5 Section II Personality Disorders with the DSM-5 Dimensional Trait Model. *J Personal Disord* 2017;31:462-82.
85. Watters CA, Bagby RM, Sellbom M. Meta-analysis to derive an empirically based set of personality facet criteria for the alternative DSM-5 model for personality disorders. *Personal Disord Theory Res Treat* 2018;10:97-104.
86. Burke JD, Boylan K, Rowe R et al. Identifying the irritability dimension of ODD: application of a modified bifactor model across five large community samples of children. *J Abnorm Psychol* 2014;123:841-51.
87. Coccaro EF, Lee R, McCloskey MS. Relationship between psychopathy, aggression, anger, impulsivity, and intermittent explosive disorder. *Aggress Behav* 2014;40:526-36.
88. Fernandez E, Johnson SL. Anger in psychological disorders: prevalence, presentation, etiology and prognostic implications. *Clin Psychol Rev* 2016;46:124-35.
89. Gomez R, Corr PJ. ADHD and personality: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2014;34:376-88.
90. Herzhoff K, Tackett JL. Subfactors of oppositional defiant disorder: converging evidence from structural and latent class analyses. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57:18-29.
91. Johnston OG, Cruess DG, Burke JD. Irritability and behavioral symptom dimensions of oppositional defiant disorder in young adults: associations with DSM-5 pathological personality traits. *J Psychopathol Behav Assess* 2020;42:424-35.
92. Reardon KW, Tackett JL, Lynam D. The personality context of relational aggression: a Five-Factor Model profile analysis. *Personal Disord Theory Res Treat* 2017;9:228-38.
93. Waldman ID, Rowe R, Boylan K et al. External validation of a bifactor model of oppositional defiant disorder. *Mol Psychiatry* 2021;26:682-93.
94. Nikolas MA, Burt SA. Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol* 2010;119:1-17.
95. Ficks CA, Dong L, Waldman ID. Sex differences in the etiology of psychopathic traits in youth. *J Abnorm Psychol* 2014;123:406-11.
96. Rhee SH, Waldman ID. Genetic and environmental influences on antisocial behavior: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Bull* 2002;128:490-529.
97. Burt SA. Are there meaningful etiological differences within antisocial behavior? Results of a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2009;29:163-78.
98. Tackett JL, Krueger RF, Iacono WG et al. Symptom-based subfactors of DSM-defined conduct disorder: evidence for etiologic distinctions. *J Abnorm Psychol* 2005;114:483-7.
99. Tackett JL, Waldman ID, Lahey BB. Etiology and measurement of relational aggression: a multi-informant behavior genetic investigation. *J Abnorm Psychol* 2009;118:722-33.
100. Burt SA, Krueger RF, McGue M et al. Sources of covariation among attention-deficit/hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: the importance of shared environment. *J Abnorm Psychol* 2001;110:516-25.
101. Dick DM, Viken RJ, Kaprio J et al. Understanding the covariation among childhood externalizing symptoms: genetic and environmental influences on conduct disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and oppositional defiant disorder symptoms. *J Abnorm Child Psychol* 2005;33:219-29.
102. Cosgrove VE, Rhee SH, Gelhorn HL et al. Structure and etiology of co-occurring internalizing and externalizing disorders in adolescents. *J Abnorm Child Psychol* 2011;39:109-23.
103. Hicks BM, Krueger RF, Iacono WG et al. Family transmission and heritability of externalizing disorders: a twin-family study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:922-8.
104. Waldman ID, Tackett JL, Van Hulle CA et al. Child and adolescent conduct disorder substantially shares genetic influences with three socioemotional dispositions. *J Abnorm Psychol* 2011;120:57-70.
105. Kendler KS, Karkowski LM, Neale MC et al. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:261-9.
106. Torgersen S, Czajkowski N, Jacobson K et al. Dimensional representations of DSM-IV cluster B personality disorders in a population-based sample of Norwegian twins: a multivariate study. *Psychol Med* 2008;38:1617-25.
107. South SC, Krueger RF, Knudsen GP et al. A population based twin study of DSM-5 maladaptive personality domains. *Personal Disord Theory Res Treat* 2017;8:366-75.
108. Wright ZE, Pahlen S, Krueger RF. Genetic and environmental influences on Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition (DSM-5) maladaptive personality traits and their connections with normative personality traits. *J Abnorm Psychol* 2017;126:416-28.
109. Kendler KS, Aggen SH, Gillespie N et al. The structure of genetic and environmental influences on normative personality, abnormal personality traits, and personality disorder symptoms. *Psychol Med* 2019;49:1392-9.
110. Verhulst B, Neale MC, Kendler KS. The heritability of alcohol use disorders: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Med* 2015;45:1061-72.
111. Verweij KJH, Zietsch BP, Lynskey MT et al. Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction* 2010;105:417-30.
112. Tsuang MT, Bar JL, Harley RM et al. The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned. *Harv Rev Psychiatry* 2001;9:267-79.
113. van den Bree MBM, Johnson EO, Neale MC et al. Genetic and environmental influences on drug use and abuse/dependence in male and female twins. *Drug Alcohol Depend* 1998;52:231-41.
114. Maes HH, Sullivan PF, Bulik CM et al. A twin study of genetic and environmental influences on tobacco initiation, regular tobacco use and nicotine dependence. *Psychol Med* 2004;34:1251-61.
115. Kendler KS, Myers J, Prescott CA. Specificity of genetic and environmental risk factors for symptoms of cannabis, cocaine, alcohol, caffeine, and nicotine dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1313-20.



116. Kendler KS, Prescott CA, Myers J et al. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:929-37.
117. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009;126:51-90.
118. Demontis D, Walters RK, Martin J et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 2019;51:63-75.
119. Dick DM, Li T-K, Edenberg HJ et al. A genome-wide screen for genes influencing conduct disorder. *Mol Psychiatry* 2004;9:81-6.
120. Demontis D, Walters R, Rajagopal VM et al. Identification of risk variants and characterization of the polygenic architecture of disruptive behavior disorders in the context of ADHD. *bioRxiv* 2019: 791160.
121. Tielbeek JJ, Johansson A, Polderman TJC et al. Genome-wide association studies of a broad spectrum of antisocial behavior. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1242-50.
122. Witt SH, Streit F, Jungkunz M et al. Genome-wide association study of borderline personality disorder reveals genetic overlap with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1155.
123. Tielbeek JJ, Vink JM, Polderman TJC et al. Genetic correlation of antisocial behaviour with alcohol, nicotine, and cannabis use. *Drug Alcohol Depend* 2018;187:296-9.
124. Chang L-H, Whitfield JB, Liu M et al. Associations between polygenic risk for tobacco and alcohol use and liability to tobacco and alcohol use, and psychiatric disorders in an independent sample of 13,999 Australian adults. *Drug Alcohol Depend* 2019;205:107704.
125. Salvatore JE, Edwards AC, McClintick JN et al. Genome-wide association data suggest ABCB1 and immune-related gene sets may be involved in adult antisocial behavior. *Transl Psychiatry* 2015;5:e558.
126. Lo M-T, Hinds DA, Tung JY et al. Genome-wide analyses for personality traits identify six genomic loci and show correlations with psychiatric disorders. *Nat Genet* 2017;49:152-6.
127. Walters RK, Polimanti R, Johnson EC et al. Transancestral GWAS of alcohol dependence reveals common genetic underpinnings with psychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2018;21:1656-69.
128. Kranzler HR, Zhou H, Kember RL et al. Genome-wide association study of alcohol consumption and use disorder in 274,424 individuals from multiple populations. *Nat Commun* 2019;10:1499.
129. Liu M, Jiang Y, Wedow R et al. Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nat Genet* 2019;51:237-44.
130. Johnson EC, Sanchez-Roige S, Acion L et al. Polygenic contributions to alcohol use and alcohol use disorders across population-based and clinically ascertained samples. *Psychol Med* (in press).
131. Pasman JA, Verweij KJH, Gerring Z et al. GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal effect of schizophrenia liability. *Nat Neurosci* 2018;21:1161-70.
132. Minică CC, Verweij KJH, van der Most PJ et al. Genome-wide association meta-analysis of age at first cannabis use. *Addiction* 2018;113:2073-86.
133. Demontis D, Rajagopal VM, Thorgeirsson TE et al. Genome-wide association study implicates CHRNA2 in cannabis use disorder. *Nat Neurosci* 2019;22:1066-74.
134. Gelemler J, Sherva R, Koesterer R et al. Genome-wide association study of cocaine dependence and related traits: FAM53B identified as a risk gene. *Mol Psychiatry* 2014;19:717-23.
135. Cabana-Domínguez J, Shivalikanjli A, Fernández-Castillo N et al. Genome-wide association meta-analysis of cocaine dependence: shared genetics with comorbid conditions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019;94:109667.
136. Cheng Z, Zhou H, Sherva R et al. Genome-wide association study identifies a regulatory variant of RGMA associated with opioid dependence in European Americans. *Biol Psychiatry* 2018;84:762-70.
137. Zhou H, Rentsch CT, Cheng Z et al. GWAS including 82,707 subjects identifies functional coding variant in OPRM1 gene associated with opioid use disorder. *medRxiv* 2019:19007039.
138. Polimanti R, Walters RK, Johnson EC et al. Leveraging genome-wide data to investigate differences between opioid use vs. opioid dependence in 41,176 individuals from the Psychiatric Genomics Consortium. *Mol Psychiatry* 2020;25:1673-87.
139. Grotzinger AD, Rhemtulla M, de Vlaming R et al. Genomic structural equation modelling provides insights into the multivariate genetic architecture of complex traits. *Nat Hum Behav* 2019;3:513-25.
140. Waldman ID, Poore HE, Luningham JM et al. Testing structural models of psychopathology at the genomic level. *World Psychiatry* 2020;19:350-9.
141. Karlsson Linnér RK, Mallard TT, Barr PB et al. Using the genetic architecture of substance use disorders to aid in gene identification: findings from the Externalizing Consortium. Presented at the NIDA Genetics and Epigenetics Cross-Cutting Research Team Meeting, Rockville, January 2020.
142. Cicchetti D, Handley ED. Child maltreatment and the development of substance use and disorder. *Neurobiol Stress* 2019;10:100144.
143. Deater-Deckard K, Dodge KA, Bates JE et al. Multiple risk factors in the development of externalizing behavior problems: group and individual differences. *Dev Psychopathol* 1998;10:469-93.
144. Pinquart M. Associations of parenting dimensions and styles with externalizing problems of children and adolescents: an updated meta-analysis. *Dev Psychol* 2017;53:873-932.
145. Samek DR, Goodman RJ, Erath SA et al. Antisocial peer affiliation and externalizing disorders in the transition from adolescence to young adulthood: selection versus socialization effects. *Dev Psychol* 2016;52:813-23.
146. McKee L, Colletti C, Rakow A et al. Parenting and child externalizing behaviors: are the associations specific or diffuse? *Aggress Violent Behav* 2008;13:201-15.
147. Keyes KM, Eaton NR, Krueger RF et al. Childhood maltreatment and the structure of common psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 2012;200:107-15.
148. Conway CC, Raposa EB, Hammen C et al. Transdiagnostic pathways from early social stress to psychopathology: a 20-year prospective study. *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:855-62.
149. Vachon DD, Krueger RF, Rogosch FA et al. Assessment of the harmful psychiatric and behavioral effects of different forms of child maltreatment. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1135-42.
150. Forbes MK, Magson NR, Rapee RM. Evidence that different types of peer victimization have equivalent associations with transdiagnostic psychopathology in adolescence. *J Youth Adolesc* 2020;49:590-604.
151. Rodriguez-Seijas C, Stohl M, Hasin DS et al. Transdiagnostic factors and mediation of the relationship between perceived racial discrimination and mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2015;72:706-13.
152. Conway CC, Hammen C, Brennan PA. Expanding stress generation theory: test of a transdiagnostic model. *J Abnorm Psychol* 2012;121:754-66.
153. Snyder HR, Young JF, Hankin BL. Chronic stress exposure and generation are related to the p-factor and externalizing specific psychopathology in youth. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2019;48:306-15.
154. Ensink JBM, de Moor MHM, Zafarmand MH et al. Maternal environmental risk factors and the development of internalizing and externalizing problems in childhood: the complex role of genetic factors. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2020;183:17-25.
155. Morgan AB, Lilienfeld SO. A meta-analytic review of the relation between antisocial behavior and neuropsychological measures of executive function. *Clin Psychol Rev* 2000;20:113-36.
156. Ogilvie JM, Stewart AL, Chan RCK et al. Neuropsychological measures of executive function and antisocial behavior: a meta-analysis. *Criminology* 2011;49:1063-107.
157. Pasion R, Fernandes C, Pereira MR et al. Antisocial behaviour and psychopathy: uncovering the externalizing link in the P3 modulation. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;91:170-86.
158. Bernat EM, Nelson LD, Steele VR et al. Externalizing psychopathology and gain-loss feedback in a simulated gambling task: dissociable components of brain response revealed by time-frequency analysis. *J Abnorm Psychol* 2011;120:352-64.
159. Friedman NP, Rhee SH, Ross JM et al. Genetic and environmental relations of executive functions to antisocial personality disorder symptoms and psychopathy. *Int J Psychophysiol* (in press).
160. Romer D, Betancourt LM, Brodsky NL et al. Does adolescent risk taking imply weak executive function? A prospective study of relations between working memory performance, impulsivity, and risk taking in early adolescence. *Dev Sci* 2011;14:1119-33.
161. Lansing AE, Plante WY, Golshan S et al. Emotion regulation mediates the relationship between verbal learning and internalizing, trauma-related and externalizing symptoms among early-onset, persistently delinquent adolescents. *Learn Individ Differ* 2019;70:201-15.
162. Becker SP, Leopold DR, Burns GL et al. The internal, external, and diagnostic validity of sluggish cognitive tempo: a meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:163-78.



163. Fragkaki I, Cima M, Meesters C. The association between callous-unemotional traits, externalizing problems, and gender in predicting cognitive and affective morality judgments in adolescence. *J Youth Adolesc* 2016;45:1917-30.
164. McDonald JB, Bozday ML, Breslin K et al. Facets of externalizing psychopathology in relation to inhibitory control and error processing. *Int J Psychophysiol* (in press).
165. Endres MJ, Rickert ME, Bogg T et al. Externalizing psychopathology and behavioral disinhibition: working memory mediates signal discriminability and reinforcement moderates response bias in approach-avoidance learning. *J Abnorm Psychol* 2011;120:336-51.
166. Brennan GM, Baskin-Sommers AR. Brain-behavior relationships in externalizing: P3 amplitude reduction reflects deficient inhibitory control. *Behav Brain Res* 2018;337:70-9.
167. Pan XX, Ma HW, Dai XM. Value of integrated visual and auditory continuous performance test in the diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Chin J Contemp Pediatr* 2007;9:210-2.
168. Slobodin O, Cassuto H, Berger I. Age-related changes in distractibility: developmental trajectory of sustained attention in ADHD. *J Atten Disord* 2018;22:1333-43.
169. Slobodin O, Blankers M, Kapitány-Fövény M et al. Differential diagnosis in patients with substance use disorder and/or attention-deficit/hyperactivity disorder using continuous performance test. *Eur Addict Res* 2020;26:151-62.
170. Berger I, Slobodin O, Cassuto H. Usefulness and validity of continuous performance tests in the diagnosis of attention-deficit hyperactivity disorder children. *Arch Clin Neuropsychol* 2017;32:81-93.
171. Zeeuw PD, Aarnoudse-Moens C, Bijlhout J et al. Inhibitory performance, response speed, intraindividual variability, and response accuracy in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:808-16.
172. Huang-Pollock CL, Karalunas SL, Tam H et al. Evaluating vigilance deficits in ADHD: a meta-analysis of CPT performance. *J Abnorm Psychol* 2012;121:360-71.
173. Xu M, Jiang W, Du Y et al. Executive function features in drug-naive children with oppositional defiant disorder. *Shanghai Arch Psychiatry* 2017;29:228-36.
174. Noordermeer SDS, Luman M, Oosterlaan J. A systematic review and meta-analysis of neuroimaging in oppositional defiant disorder (ODD) and conduct disorder (CD) taking attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) into account. *Neuropsychol Rev* 2016;26:44-72.
175. Connor DF, Chartier KG, Preen EC et al. Impulsive aggression in attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom severity, co-morbidity, and attention-deficit/hyperactivity disorder subtype. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20:119-26.
176. Frick PJ, Nigg JT. Current issues in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder. *Annu Rev Clin Psychol* 2012;8:77-107.
177. McCloskey MS, Phan KL, Angstadt M et al. Amygdala hyperactivation to angry faces in intermittent explosive disorder. *J Psychiatr Res* 2016;79:34-41.
178. Coccaro EF, Fanning JR, Keedy SK et al. Social cognition in intermittent explosive disorder and aggression. *J Psychiatr Res* 2016;83:140-50.
179. Fahlgren MK, Puhalla AA, Sorgi KM et al. Emotion processing in intermittent explosive disorder. *Psychiatry Res* 2019;273:544-50.
180. Fettich KC, McCloskey MS, Look AE et al. Emotion regulation deficits in intermittent explosive disorder. *Aggress Behav* 2015;41:25-33.
181. Izquierdo A, Jentsch JD. Reversal learning as a measure of impulsive and compulsive behavior in addictions. *Psychopharmacology* 2012;219:607-20.
182. Volkow ND, Li T-K. Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:963-70.
183. Finn PR, Rickert ME, Miller MA et al. Reduced cognitive ability in alcohol dependence: examining the role of covarying externalizing psychopathology. *J Abnorm Psychol* 2009;118:100-16.
184. Kirisci L, Tarter R, Ridenour T et al. Externalizing behavior and emotion dysregulation are indicators of transmissible risk for substance use disorder. *Addict Behav* 2015;42:57-62.
185. Verdejo-García A, Pérez-García M. Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology* 2007;190:517-30.
186. Lundqvist T. Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;81:319-30.
187. Smith JL, Mattick RP, Jamadar SD et al. Deficits in behavioural inhibition in substance abuse and addiction: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2014;145:1-33.
188. Verdejo-García A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:777-810.
189. Ruocco AC. The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry Res* 2005;137:191-202.
190. Kalpakci A, Ha C, Sharp C. Differential relations of executive functioning to borderline personality disorder presentations in adolescents. *Personal Ment Health* 2018;12:93-106.
191. Coolidge FL, Thede LL, Jang KL. Are personality disorders psychological manifestations of executive function deficits? Bivariate heritability evidence from a twin study. *Behav Genet* 2004;34:75-84.
192. Herpertz SC, Bertsch K. The social-cognitive basis of personality disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2014;27:73-7.
193. Lovett BJ, Sheffield RA. Affective empathy deficits in aggressive children and adolescents: a critical review. *Clin Psychol Rev* 2007;27:1-13.
194. Domes G, Schulze L, Herpertz SC. Emotion recognition in borderline personality disorder – a review of the literature. *J Personal Disord* 2009;23:6-19.
195. Frick PJ, White SF. Research Review: The importance of callous-unemotional traits for developmental models of aggressive and antisocial behavior. *J Child Psychol Psychiatry* 2008;49:359-75.
196. Glenn AL, Johnson AK, Raine A. Antisocial personality disorder: a current review. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:427.
197. O'Keary R, Salmon K, Liwag M et al. Emotional abilities in children with oppositional defiant disorder (ODD): impairments in perspective-taking and understanding mixed emotions are associated with high callous-unemotional traits. *Child Psychiatry Hum Dev* 2017;48:346-57.
198. Jiang W, Li Y, Du Y et al. Emotional regulation and executive function deficits in unmedicated Chinese children with oppositional defiant disorder. *Psychiatry Investig* 2016;13:277-87.
199. Verdejo-García A, Pérez-García M, Bechara A. Emotion, decision-making and substance dependence: a somatic-marker model of addiction. *Curr Neuropharmacol* 2006;4:17-31.
200. Verdejo-García A, Rivas-Pérez C, Vilar-López R et al. Strategic self-regulation, decision-making and emotion processing in poly-substance abusers in their first year of abstinence. *Drug Alcohol Depend* 2007;86:139-46.
201. Wilcox CE, Pommy JM, Adinoff B. Neural circuitry of impaired emotion regulation in substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2016;173:344-61.
202. Herpertz SC, Schneider I, Schmahl C et al. Neurobiological mechanisms mediating emotion dysregulation as targets of change in borderline personality disorder. *Psychopathology* 2018;51:96-104.
203. Carpenter RW, Trull TJ. Components of emotion dysregulation in borderline personality disorder: a review. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:335.
204. Baskin-Sommers A, Krusemark E, Ronningstam E. Empathy in narcissistic personality disorder: from clinical and empirical perspectives. *Personal Disord* 2014;5:323-33.
205. Lee DS. A longitudinal analysis of executive functions, learning-related skills, and mathematics achievement. Dissertation, University of California, Irvine, 2017.
206. Gao Y, Raine A. P3 event-related potential impairments in antisocial and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Biol Psychol* 2009;82:199-210.
207. Begleiter H, Porjesz B, Bihari B et al. Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science* 1984;225:1493-6.
208. Iacono WG, Carlson SR, Malone SM et al. P3 event-related potential amplitude and the risk for disinhibitory disorders in adolescent boys. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:750-7.
209. Patrick CJ, Bernat EM, Malone SM et al. P300 amplitude as an indicator of externalizing in adolescent males. *Psychophysiology* 2006;43:84-92.
210. Viding E, Sebastian CL, Dadds MR et al. Amygdala response to preattentive masked fear in children with conduct problems: the role of callous-unemotional traits. *Am J Psychiatry* 2012;169:1109-16.
211. Hicks BM, Bernat E, Malone SM et al. Genes mediate the association between P3 amplitude and externalizing disorders. *Psychophysiology* 2007;44:98-105.

212. Yancey JR, Venables NC, Hicks BM et al. Evidence for a heritable brain basis to deviance-promoting deficits in self-control. *J Crim Justice* 2013;41:309-17.
213. Young SE, Friedman NP, Miyake A et al. Behavioral disinhibition: liability for externalizing spectrum disorders and its genetic and environmental relation to response inhibition across adolescence. *J Abnorm Psychol* 2009;118:117-30.
214. Venables NC, Foell J, Yancey JR et al. Quantifying inhibitory control as externalizing proneness: a cross-domain model. *Clin Psychol Sci* 2018;6:561-80.
215. Iacono WG, Carlson SR, Taylor J et al. Behavioral disinhibition and the development of substance-use disorders: findings from the Minnesota Twin Family Study. *Dev Psychopathol* 1999;11:869-900.
216. Patrick CJ, Foell J, Venables NC et al. Substance use disorders as externalizing outcomes. In: Beauchaine T, Hinshaw S (eds). *Oxford handbook of externalizing spectrum*. Oxford: Oxford University Press, 2016:38-60.
217. Dikman ZV, Allen JJB. Error monitoring during reward and avoidance learning in high- and low-socialized individuals. *Psychophysiology* 2000;37:43-54.
218. Pailing PE, Segalowitz SJ, Dywan J et al. Error negativity and response control. *Psychophysiology* 2002;39:198-206.
219. Hall JR, Bernat EM, Patrick CJ. Externalizing psychopathology and the error-related negativity. *Psychol Sci* 2007;18:326-33.
220. Michelini G, Cheung CHM, Kitsune V et al. The etiological structure of cognitive-neurophysiological impairments in ADHD in adolescence and young adulthood. *J Atten Disord* 2021;25:91-104.
221. Pasion R, Cruz AR, Barbosa F. Dissociation of boldness and disinhibition psychopathic traits in ERN modulation. *Personal Individ Differ* 2016;95:6-10.
222. Ribes-Guardiola P, Poy R, Patrick CJ et al. Electrocortical measures of performance monitoring from go/no-go and flanker tasks: differential relations with trait dimensions of the triarchic model of psychopathy. *Psychophysiology* 2020;57:e13573.
223. Marsh AA. Reduced amygdala response to fearful expressions in children and adolescents with callous-unemotional traits and disruptive behavior disorders. *Am J Psychiatry* 2008;165:712-20.
224. Frick PJ, Ray JV, Thornton LC et al. Can callous-unemotional traits enhance the understanding, diagnosis, and treatment of serious conduct problems in children and adolescents? A comprehensive review. *Psychol Bull* 2013;140:1-57.
225. Brislin SJ, Patrick CJ. Callousness and affective face processing: clarifying the neural basis of behavioral-recognition deficits through the use of brain event-related potentials. *Clin Psychol Sci* 2019;7:1389-402.
226. Brislin SJ, Yancey JR, Perkins ER et al. Callousness and affective face processing in adults: behavioral and brain-potential indicators. *Personal Disord Theory Res Treat* 2017;9:122-32.
227. Patrick CJ, Fowles DC, Krueger RF. Triarchic conceptualization of psychopathy: developmental origins of disinhibition, boldness, and meanness. *Dev Psychopathol* 2009;21:913-38.
228. Vanyukov MM, Tarter RE, Kirillova GP et al. Common liability to addiction and "gateway hypothesis": theoretical, empirical and evolutionary perspective. *Drug Alcohol Depend* 2012;123:S3-17.
229. Perkins ER, Joyner KJ, Patrick CJ et al. Neurobiology and the Hierarchical Taxonomy of Psychopathology: progress toward ontogenetically informed and clinically useful nosology. *Dialogues Clin Neurosci* 2020;22:51-63.
230. Bartholow BD, Henry EA, Lust SA. Effects of alcohol sensitivity on P3 event-related potential reactivity to alcohol cues. *Psychol Addict Behav* 2007;21:555-63.
231. van Hemel-Ruiter ME, de Jong PJ, Ostafin BD et al. Reward sensitivity, attentional bias, and executive control in early adolescent alcohol use. *Addict Behav* 2015;40:84-90.
232. Blum K, Braverman ER, Holder JM et al. The reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs* 2000;32:1-112.
233. Joyner KJ, Bowyer CB, Yancey JR et al. Blunted reward sensitivity and trait disinhibition interact to predict substance use problems. *Clin Psychol Sci* 2019;7:1109-24.
234. Weber S, Habel U, Amunts K et al. Structural brain abnormalities in psychopaths – a review. *Behav Sci Law* 2008;26:7-28.
235. de-Almeida CP, Wenzel A, de-Carvalho CS et al. Amygdalar volume in borderline personality disorder with and without comorbid post-traumatic stress disorder: a meta-analysis. *CNS Spectr* 2012;17:70-5.
236. Ruocco AC, Amirthavasagam S, Zakzanis KK. Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2012;201:245-52.
237. Pardini DA, Raine A, Erickson K et al. Lower amygdala volume in men is associated with childhood aggression, early psychopathic traits, and future violence. *Biol Psychiatry* 2014;75:73-80.
238. Dager AD, McKay DR, Kent JW et al. Shared genetic factors influence amygdala volumes and risk for alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:412-20.
239. Hill SY, De Bellis MD, Keshavan MS et al. Right amygdala volume in adolescent and young adult offspring from families at high risk for developing alcoholism. *Biol Psychiatry* 2001;49:894-905.
240. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4:310-9.
241. Benegal V, Antony G, Venkatasubramanian G et al. Imaging study: gray matter volume abnormalities and externalizing symptoms in subjects at high risk for alcohol dependence. *Addict Biol* 2007;12:122-32.
242. Cheetham A, Allen NB, Whittle S et al. Amygdala volume mediates the relationship between externalizing symptoms and daily smoking in adolescence: a prospective study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2018;276:46-52.
243. Cardinale EM, O'Connell K, Robertson EL et al. Callous and uncaring traits are associated with reductions in amygdala volume among youths with varying levels of conduct problems. *Psychol Med* 2019;49:1449-58.
244. Zald DH. The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Rev* 2003;41:88-123.
245. Karl A, Schaefer M, Malta L et al. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:1004-31.
246. Woon FL, Sood S, Hedges DW. Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1181-8.
247. Morey RA, Gold AL, LaBar KS et al. Amygdala volume changes in posttraumatic stress disorder in a large case-controlled veterans group. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1169-78.
248. Poepl TB, Donges MR, Mokros A et al. A view behind the mask of sanity: meta-analysis of aberrant brain activity in psychopaths. *Mol Psychiatry* 2019;24:463-70.
249. Ruocco AC, Amirthavasagam S, Choi-Kain LW et al. Neural correlates of negative emotionality in borderline personality disorder: an activation-likelihood-estimation meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2013;73:153-60.
250. Jones AP, Laurens KR, Herba CM et al. Amygdala hypoactivity to fearful faces in boys with conduct problems and callous-unemotional traits. *Am J Psychiatry* 2009;166:95-102.
251. Kiehl KA. A cognitive neuroscience perspective on psychopathy: evidence for paralimbic system dysfunction. *Psychiatry Res* 2006;142:107-28.
252. Yang Y, Raine A. Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2009;174:81-8.
253. Blair RJR. The amygdala and ventromedial prefrontal cortex: functional contributions and dysfunction in psychopathy. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2008;363:2557-65.
254. Zald DH, McHugo M, Ray KL et al. Meta-analytic connectivity modeling reveals differential functional connectivity of the medial and lateral orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2014;24:232-48.
255. Boccia M, Dacquino C, Piccardi L et al. Neural foundation of human moral reasoning: an ALE meta-analysis about the role of personal perspective. *Brain Imaging Behav* 2017;11:278-92.
256. Shamay-Tsoory SG. The neural bases for empathy. *Neuroscientist* 2011;17:18-24.
257. Koenigs M, Tranel D. Pseudopsychopathy: a perspective from cognitive neuroscience. In: Zald D, Rauch S (eds). *Orbitofrontal cortex*. Oxford: Oxford University Press, 2006:597-619.
258. Cheetham A, Allen NB, Whittle S et al. Orbitofrontal cortex volume and effortful control as prospective risk factors for substance use disorder in adolescence. *Eur Addict Res* 2017;23:37-44.

- 259.Schoenbaum G, Shaham Y. The role of orbitofrontal cortex in drug addiction: a review of preclinical studies. *Biol Psychiatry* 2008;63:256-62.
- 260.Zilverstand A, Huang AS, Alia-Klein N et al. Neuroimaging impaired response inhibition and salience attribution in human drug addiction: a systematic review. *Neuron* 2018;98:886-903.
- 261.Qin K, Zhang F, Chen T et al. Shared gray matter alterations in individuals with diverse behavioral addictions: a voxel-wise meta-analysis. *J Behav Addict* 2020;9:44-57.
- 262.Rubia K. "Cool" inferior frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder versus "hot" ventromedial orbitofrontal- limbic dysfunction in conduct disorder: a review. *Biol Psychiatry* 2011;69:e69-87.
- 263.Hart H, Radua J, Nakao T et al. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry* 2013;70:185-98.
- 264.Morein-Zamir S, Robbins TW. Fronto-striatal circuits in response-inhibition: relevance to addiction. *Brain Res* 2015;1628:117-29.
- 265.Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP et al. Brain imaging of the cortex in ADHD: a coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. *Am J Psychiatry* 2019;176:531-42.
- 266.Norman LJ, Carlisi C, Lukito S et al. Structural and functional brain abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder: a comparative meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:815-25.
- 267.Alegria AA, Radua J, Rubia K. Meta-analysis of fMRI studies of disruptive behavior disorders. *Am J Psychiatry* 2016;173:1119-30.
- 268.Luijten M, Machielsen MWJ, Veltman DJ et al. Systematic review of ERP and fMRI studies investigating inhibitory control and error processing in people with substance dependence and behavioural addictions. *J Psychiatry Neurosci* 2014;39:149-69.
- 269.Xiao P, Dai Z, Zhong J et al. Regional gray matter deficits in alcohol dependence: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Drug Alcohol Depend* 2015;153:22-8.
- 270.Sato JR, Salum GA, Gadelha A et al. Default mode network maturation and psychopathology in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57:55-64.
- 271.Whittle S, Vijayakumar N, Simmons JG et al. Internalizing and externalizing symptoms are associated with different trajectories of cortical development during late childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020;59:177-85.
- 272.Tervo-Clemmens B, Quach A, Calabro FJ et al. Meta-analysis and review of functional neuroimaging differences underlying adolescent vulnerability to substance use. *NeuroImage* 2020;209:116476.
- 273.Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS et al. Addiction circuitry in the human brain. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012;52:321-36.
- 274.Willuhn I, Wanat MJ, Clark JJ et al. Dopamine signaling in the nucleus accumbens of animals self-administering drugs of abuse. *Curr Top Behav Neurosci* 2010;3:29-71.
- 275.Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008;8:51.
- 276.Nakao T, Radua J, Rubia K et al. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry* 2011;168:1154-63.
- 277.Bickel WK, Koffarnus MN, Moody L et al. The behavioral- and neuro-economic process of temporal discounting: a candidate behavioral marker of addiction. *Neuropharmacology* 2014;76:518-27.
- 278.Buckholtz JW, Treadway MT, Cowan RL et al. Mesolimbic dopamine reward system hypersensitivity in individuals with psychopathic traits. *Nat Neurosci* 2010;13:419-21.
- 279.Plichta MM, Scheres A. Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: a meta-analytic review of the fMRI literature. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;38:125-34.
- 280.Shanmugan S, Wolf DH, Calkins ME et al. Common and dissociable mechanisms of executive system dysfunction across psychiatric disorders in youth. *Am J Psychiatry* 2016;173:517-26.
- 281.Xia CH, Ma Z, Ciric R et al. Linked dimensions of psychopathology and connectivity in functional brain networks. *Nat Commun* 2018;9:3003.
- 282.Abram SV, Wisner KM, Grazioplene RG et al. Functional coherence of insula networks is associated with externalizing behavior. *J Abnorm Psychol* 2015;124:1079-91.
- 283.Sadeh N, Spielberg JM, Logue MW et al. Linking genes, circuits, and behavior: network connectivity as a novel endophenotype of externalizing. *Psychol Med* 2019;49:1905-13.
- 284.Cecil CAM, Walton E, Viding E. DNA methylation, substance use and addiction: a systematic review of recent animal and human research from a developmental perspective. *Curr Addict Rep* 2015;2:331-46.
- 285.Prom-Wormley EC, Ebejer J, Dick DM et al. The genetic epidemiology of substance use disorder: a review. *Drug Alcohol Depend* 2017;180:241-59.
- 286.Provençal N, Suderman MJ, Guillemin C et al. Association of childhood chronic physical aggression with a DNA methylation signature in adult human T cells. *PLoS One* 2014;9:e89839.
- 287.Provençal N, Booij L, Tremblay RE. The developmental origins of chronic physical aggression: biological pathways triggered by early life adversity. *J Exp Biol* 2015;218:123-33.
- 288.Waltes R, Chiochetti AG, Freitag CM. The neurobiological basis of human aggression: a review on genetic and epigenetic mechanisms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2016;171:650-75.
- 289.Barker ED, Walton E, Cecil CAM et al. A methylome-wide association study of trajectories of oppositional defiant behaviors and biological overlap with attention deficit hyperactivity disorder. *Child Dev* 2018;89:1839-55.
- 290.Knopik VS, Marceau K, Bidwell LC et al. Prenatal substance exposure and offspring development: does DNA methylation play a role? *Neurotoxicol Teratol* 2019;71:50-63.
- 291.Barker ED, Walton E, Cecil CAM. Annual research review: DNA methylation as a mediator in the association between risk exposure and child and adolescent psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:303-22.
- 292.Cecil CAM, Walton E, Smith RG et al. DNA methylation and substance-use risk: a prospective, genome-wide study spanning gestation to adolescence. *Transl Psychiatry* 2016;6:e976.
- 293.Barker ED, Cecil CAM, Walton E et al. Inflammation-related epigenetic risk and child and adolescent mental health: a prospective study from pregnancy to middle adolescence. *Dev Psychopathol* 2018;30:1145-56.
- 294.Slopen N, Kubzansky LD, Koenen KC. Internalizing and externalizing behaviors predict elevated inflammatory markers in childhood. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:2854-62.
- 295.Coccaro EF, Lee R, Coussons-Read M. Elevated plasma inflammatory markers in individuals with intermittent explosive disorder and correlation with aggression in humans. *JAMA Psychiatry* 2014;71:158-65.
- 296.Marsland AL, Prather AA, Petersen KL et al. Antagonistic characteristics are positively associated with inflammatory markers independently of trait negative emotionality. *Brain Behav Immun* 2008;22:753-61.
- 297.Mitchell RHB, Goldstein BI. Inflammation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders: a systematic review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:274-96.
- 298.Anand D, Colpo GD, Zeni G et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and inflammation: what does current knowledge tell us? A systematic review. *Front Psychiatry* 2017;8:228.
- 299.Leffa DT, Torres ILS, Rohde LA. A review on the role of inflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimmunomodulation* 2018;25:328-33.
- 300.Wang T-Y, Lee S-Y, Hu M-C et al. More inflammation but less brain-derived neurotrophic factor in antisocial personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2017;85:42-8.
- 301.Ashare RL, Wetherill RR. The intersection of sex differences, tobacco use, and inflammation: implications for psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:75.
- 302.Nennig SE, Schank JR. The role of NFkB in drug addiction: beyond inflammation. *Alcohol Alcohol* 2017;52:172-9.
- 303.Harricharan R, Abboussi O, Daniels WMU. Addiction: a dysregulation of satiety and inflammatory processes. In: Calvey T, Daniels WMU (eds). *Progress in brain research*. Amsterdam: Elsevier, 2017:65-91.
- 304.Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV et al. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:1003-1019.e20.
- 305.Haltigan JD, Roisman GI, Susman EJ et al. Elevated trajectories of externalizing problems are associated with lower awakening cortisol levels in mid adolescence. *Dev Psychol* 2011;47:472-8.
- 306.Loney BR, Butler MA, Lima EN et al. The relation between salivary cortisol, callous-unemotional traits, and conduct problems in an adolescent non-referred sample. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:30-6.



307. Lovallo WR. Cortisol secretion patterns in addiction and addiction risk. *Int J Psychophysiol* 2006;59:195-202.
308. Marceau K, Abel E. Mechanisms of cortisol – substance use development associations: hypothesis generation through gene enrichment analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;92:128-39.
309. Zorn JV, Schür RR, Boks MP et al. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2017;77:25-36.
310. Harro J, Orelund L. The role of MAO in personality and drug use. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;69:101-11.
311. Kiive E, Fischer K, Harro M et al. Platelet monoamine oxidase activity in association with adolescent inattentive and hyperactive behaviour: a prospective longitudinal study. *Personal Individ Differ* 2007;43:155-66.
312. Moore TM, Scarpa A, Raine A. A meta-analysis of serotonin metabolite 5-HIAA and antisocial behavior. *Aggress Behav* 2002;28:299-316.
313. Seo D, Patrick CJ, Kennealy PJ. Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. *Aggress Violent Behav* 2008;13:383-95.
314. Duke AA, Bègue L, Bell R et al. Revisiting the serotonin-aggression relation in humans: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2013;139:1148-72.
315. Mervielde I, De Clercq B, De Fruyt F et al. Temperament, personality, and developmental psychopathology as childhood antecedents of personality disorders. *J Personal Disord* 2005;19:171-201.
316. Tackett JL, Balsis S, Oltmanns TF et al. A unifying perspective on personality pathology across the life span: developmental considerations for the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Dev Psychopathol* 2009;21:687-713.
317. Widiger TA, De Clercq B, De Fruyt F. Childhood antecedents of personality disorder: an alternative perspective. *Dev Psychopathol* 2009;21:771-91.
318. Clark LA. Temperament as a unifying basis for personality and psychopathology. *J Abnorm Psychol* 2005;114:505-21.
319. Shiner RL. A developmental perspective on personality disorders: lessons from research on normal personality development in childhood and adolescence. *J Personal Disord* 2005;19:202-10.
320. Martel MM, Smith TE, Lee CA. Personality development and externalizing psychopathology. In: McAdams DP, R. Shiner, Tackett JL (eds). *Handbook of personality development*. New York: Guilford, 2019:534-50.
321. Morizot J. The contribution of temperament and personality traits to criminal and antisocial behavior development and desistance. In: Morizot J, Kazemian L (eds). *The development of criminal and antisocial behavior: theory, research and practical applications*. Cham: Springer, 2015:137-65.
322. Lahey BB, Applegate B, Chronis AM et al. Psychometric characteristics of a measure of emotional dispositions developed to test a developmental propensity model of conduct disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2008;37:794-807.
323. Caspi A, Henry B, McGee RO et al. Temperamental origins of child and adolescent behavior problems: from age three to age fifteen. *Child Dev* 1995;66:55-68.
324. Caspi A. Behavioral observations at age 3 years predict adult psychiatric disorders: longitudinal evidence from a birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1033-9.
325. Clercq BD, Fruyt FD. A five-factor model framework for understanding childhood personality disorder antecedents. *J Pers* 2012;80:1533-63.
326. Nielsen IKM. The impact of temperamental dimensions on change in symptoms of oppositional defiant disorder from preschool to first grade. Master Thesis, Norwegian University of Science and Technology, 2014.
327. Stringaris A, Maughan B, Goodman R. What's in a disruptive disorder? Temperamental antecedents of oppositional defiant disorder: findings from the Avon Longitudinal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:474-83.
328. Tremblay RE, Galera C, Orri M et al. Developmental trajectories of aggression and other problematic behaviors associated with IED. In: Coccaro EF, McCloskey MS (eds). *Intermittent explosive disorder*. Cambridge: Academic Press, 2019:3-15.
329. Forbes MK, Rapee RM, Camberis A-L et al. Unique associations between childhood temperament characteristics and subsequent psychopathology symptom trajectories from childhood to early adolescence. *J Abnorm Child Psychol* 2017;45:1221-33.
330. Waller R, Wagner NJ, Barstead MG et al. A meta-analysis of the associations between callous-unemotional traits and empathy, prosociality, and guilt. *Clin Psychol Rev* 2020;75:101809.
331. Chanen AM, Kaess M. Developmental pathways to borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2012;14:45-53.
332. Stepp SD, Whalen DJ, Pedersen SL. The externalizing pathway to borderline personality disorder in youth. In: Sharp C, Tackett JL (eds). *Handbook of borderline personality disorder in children and adolescents*. New York: Springer, 2014:247-63.
333. Ivanov I, Schulz KP, London ED et al. Inhibitory control deficits in childhood and risk for substance use disorders: a review. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008;34:239-58.
334. Rioux C, Castellanos-Ryan N, Parent S et al. The interaction between temperament and the family environment in adolescent substance use and externalizing behaviors: support for diathesis-stress or differential susceptibility? *Dev Rev* 2016;40:117-50.
335. Creemers HE, Verhulst FC, Huizink AC. Temperamental risk factors for adolescent cannabis use: a systematic review of prospective general population studies. *Subst Use Misuse* 2009;44:1833-54.
336. Moffitt TE. Life-course-persistent and adolescence-limited antisocial behavior: a developmental taxonomy. *Psychol Rev* 1993;100:674-701.
337. Loeber R, Hay D. Key issues in the development of aggression and violence from childhood to early adulthood. *Annu Rev Psychol* 1997;48:371-410.
338. Kuperman S, Schlosser SS, Kramer JR et al. Risk domains associated with an adolescent alcohol dependence diagnosis. *Addiction* 2001;96:629-36.
339. Lynam DR, Charnigo R, Moffitt TE et al. The stability of psychopathy across adolescence. *Dev Psychopathol* 2009;21:1133-53.
340. Wichers M, Gardner C, Maes HH et al. Genetic innovation and stability in externalizing problem behavior across development: a multi-informant twin study. *Behav Genet* 2013;43:191-201.
341. Olson SL, Bates JE, Sandy JM et al. Early developmental precursors of externalizing behavior in middle childhood and adolescence. *J Abnorm Child Psychol* 2000;28:119-33.
342. Helmond P, Overbeek G, Brugman D et al. A meta-analysis on cognitive distortions and externalizing problem behavior: associations, moderators, and treatment effectiveness. *Crim Justice Behav* 2015;42:245-62.
343. Maughan DR, Christiansen E, Jensen WR et al. Behavioral parent training as a treatment for externalizing behaviors and disruptive behavior disorders: a meta-analysis. *Sch Psychol Rev* 2005;34:267-86.
344. Reyno SM, McGrath PJ. Predictors of parent training efficacy for child externalizing behavior problems – a meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:99-111.
345. Barnes TN, Smith SW, Miller MD. School-based cognitive-behavioral interventions in the treatment of aggression in the United States: a meta-analysis. *Aggress Violent Behav* 2014;19:311-21.
346. Kremer KP, Maynard BR, Polanin JR et al. Effects of after-school programs with at-risk youth on attendance and externalizing behaviors: a systematic review and meta-analysis. *J Youth Adolesc* 2015;44:616-36.
347. Mingeback T, Kamp-Becker I, Christiansen H et al. Meta-meta-analysis on the effectiveness of parent-based interventions for the treatment of child externalizing behavior problems. *PLoS One* 2018;13:e0202855.
348. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ et al. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *Medscape Gen Med* 2006;8:4.
349. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010;19:353-64.
350. Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry* 2010;71:754-63.
351. Ipser J, Stein DJ. Systematic review of pharmacotherapy of disruptive behavior disorders in children and adolescents. *Psychopharmacology* 2007;191:127-40.
352. Lundahl BW, Kunz C, Brownell C et al. A meta-analysis of motivational interviewing: twenty-five years of empirical studies. *Res Soc Work Pract* 2010;20:137-60.
353. Comer JS, Chow C, Chan PT et al. Psychosocial treatment efficacy for disruptive behavior problems in very young children: a meta-analytic examination. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:26-36.



354. Epstein RA, Fonnbeck C, Potter S et al. Psychosocial interventions for child disruptive behaviors: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015;136:947-60.
355. Battagliese G, Caccetta M, Luppino OI et al. Cognitive-behavioral therapy for externalizing disorders: a meta-analysis of treatment effectiveness. *Behav Res Ther* 2015;75:60-71.
356. 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 diagnoses. *Am J Psychiatry* 2013;170:59-70.
357. Cottler L. The DSM-IV field trial for substance use disorders: major results. *Drug Alcohol Depend* 1995;38:59-69.
358. Narrow WE, Clarke DE, Kuramoto SJ et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part III: Development and reliability testing of a cross-cutting symptom assessment for DSM-5. *Am J Psychiatry* 2013;170:71-82.
359. Krueger RF, Derringer J, Markon KE et al. Initial construction of a maladaptive personality trait model and inventory for DSM-5. *Psychol Med* 2012;42:1879-90.
360. Quilty LC, Ayeart L, Chmielewski M et al. The psychometric properties of the personality inventory for DSM-5 in an APA DSM-5 field trial sample. *Assessment* 2013;20:362-9.
361. Wright AGC, Calabrese WR, Rudick MM et al. Stability of the DSM-5 Section III pathological personality traits and their longitudinal associations with psychosocial functioning in personality disordered individuals. *J Abnorm Psychol* 2014;124:199-207.
362. Chmielewski M, Ruggero CJ, Kotov R et al. Comparing the dependability and associations with functioning of the DSM-5 Section III trait model of personality pathology and the DSM-5 Section II personality disorder model. *Personal Disord Theory Res Treat* 2017;8:228-36.
363. Sunderland M, Slade T, Krueger RF. Examining the shared and unique relationships among substance use and mental disorders. *Psychol Med* 2015;45:1103-13.
364. Ruggero CJ, Kotov R, Hopwood CJ et al. Integrating the Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP) into clinical practice. *J Consult Clin Psychol* 2019;87:1069-84.
365. Bornstein RF, Natoli AP. Clinical utility of categorical and dimensional perspectives on personality pathology: a meta-analytic review. *Personal Disord* 2019;10:479-90.
366. Tellegen A, Waller N. Exploring personality through test construction: development of the Multidimensional Personality Questionnaire. In: Boyle GJ, Matthews G, Saklofske DH (eds). *The SAGE handbook of personality theory and assessment*. Thousand Oaks: Sage, 2008:261-92.
367. Blonigen DM, Patrick CJ, Gasperi M et al. Delineating the construct network of the Personality Reaction Blank: associations with externalizing tendencies and normal personality. *Psychol Assess* 2010;23:18-30.
368. Venable NC, Patrick CJ. Validity of the Externalizing Spectrum Inventory in a criminal offender sample: relations with disinhibitory psychopathology, personality, and psychopathic features. *Psychol Assess* 2011;24:88-100.
369. Soe-Agnie SE, Patrick CJ, Nijman HLI et al. Validation of the full and brief Externalizing Spectrum Inventory in Dutch forensic inpatients. *J Forensic Psychiatry Psychol* 2016;27:77-91.
370. Sunderland M, Slade T, Krueger RF et al. Efficiently measuring dimensions of the externalizing spectrum model: development of the Externalizing Spectrum Inventory-Computerized Adaptive Test (ESI-CAT). *Psychol Assess* 2016;29:868-80.
371. Ben-Porath YS, Tellegen A. Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2-Restructured Form. [www.pearsonassessments.com](http://www.pearsonassessments.com).
372. Moray LC. Professional manual for the Personality Assessment Inventory, 2nd ed. Lutz: Psychological Assessment Resources, 2007.
373. Lee TTC, Sellbom M, Hopwood CJ. Contemporary psychopathology assessment: mapping major personality inventories onto empirical models of psychopathology. In: Bowden SC (ed). *Neuropsychological assessment in the age of evidence-based practice: diagnostic and treatment evaluations*. New York: Oxford University Press, 2017:65-94.
374. Sellbom M. Elucidating the validity of the externalizing spectrum of psychopathology in correctional, forensic, and community samples. *J Abnorm Psychol* 2016;125:1027-38.
375. Sellbom M. Mapping the MMPI-2-RF specific problems scales onto extant psychopathology structures. *J Pers Assess* 2017;99:341-50.
376. Sellbom M. The MMPI-2-Restructured Form (MMPI-2-RF): assessment of personality and psychopathology in the twenty-first century. *Annu Rev Clin Psychol* 2019;15:149-77.
377. McCrae RR, Costa PT Jr, Martin TA. The NEO-PI-3: a more readable NEO personality inventory. *J Pers Assess* 2005;84:261-70.
378. Simms LJ, Goldberg LR, Roberts JE et al. Computerized Adaptive Assessment of Personality Disorder: introducing the CAT-PD project. *J Pers Assess* 2011;93:380-9.
379. Wright AGC, Thomas KM, Hopwood CJ et al. The hierarchical structure of DSM-5 pathological personality traits. *J Abnorm Psychol* 2012;121:951-7.
380. Achenbach TM, Ruffle TM. The Child Behavior Checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. *Pediatr Rev* 2000;21:265-71.
381. Goodman R. Psychometric properties of the Strengths and Difficulties Questionnaire. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1337-45.
382. Shaffer D, Fisher P, Lucas C et al. NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children Version IV (NIMH DISC-IV): description, differences from previous versions, and reliability of some common diagnoses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:28-38.
383. Carragher N, Teesson M, Sunderland M et al. The structure of adolescent psychopathology: a symptom-level analysis. *Psychol Med* 2016;46:981-94.
384. Lahey BB, Zald DH, Perkins SF et al. Measuring the hierarchical general factor model of psychopathology in young adults. *Int J Methods Psychiatr Res* 2018;27:e1593.
385. McElroy E, Belsky J, Carragher N et al. Developmental stability of general and specific factors of psychopathology from early childhood to adolescence: dynamic mutualism or p-differentiation? *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:667-75.
386. Conway KP, Levy J, Vanyukov M et al. Measuring addiction propensity and severity: the need for a new instrument. *Drug Alcohol Depend* 2010;111:4-12.
387. McKenna H, Treanor C, O'Reilly D et al. Evaluation of the psychometric properties of self-reported measures of alcohol consumption: a COSMIN systematic review. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2018;13:6.
388. Suris A, Lind L, Emmett G et al. Measures of aggressive behavior: overview of clinical and research instruments. *Aggress Violent Behav* 2004;9:165-227.

DOI: 10.1002/wps.20844

# Расизм и психическое здоровье

Williams D, Etkins O. Racism and mental health. *World Psychiatry*. 2021;20(2):194-195. doi:10.1002/wps.20845

В свете пандемии COVID-19 и ее поразительно разнящихся показателей смертности среди белого населения и стигматизированных по расовому/этническому признаку групп в США и Великобритании, а также ввиду недавних глобальных протестов против полицейского насилия возрос интерес к теме расизма и возник вопрос: как расизм может повлиять на здоровье – в частности, психическое?

Расизм – это организованная социетальная система, в рамках которой преобладающая группа белых людей делит остальных на «расы», обесценивая, подчиняя и ограничивая в ресурсах этнические группы, которые относят к низшим<sup>1</sup>. Идеология неполноценности пронизывает социетальные системы и институты, из-за чего расизм не ограничивается индивидуальными убеждениями и действиями<sup>1</sup> – он встраивается в жизнь, проникая в организации, межличностные отношения и культуру. Мы хотим привести краткий обзор уровней расизма и рассказать, к каким неблагоприятным последствиям для психического здоровья он может привести.

Институциональный или структурный расизм можно определить как расовую дискриминацию, встроенную в организационную структуру или политический курс<sup>1</sup>. К этой разновидности можно отнести сегрегацию по месту жительства, расовую иммиграционную политику и лишение свободы по расовому признаку. Например, в США сегрегация по месту жительства, то есть физическое разделение рас путем насильственного переселения в определенные места, – ключевой фактор, способствующий расовому неравенству в контексте здоровья. Проживание в местах, где царит нищета и социальное неравенство, может негативно повлиять на психическое состояние, так как в подобных условиях воздействие стрессоров (психосоциальных, физических и токсических) выше, а доступ к возможностям и ресурсам, включая обучение, трудоустройство и медицинское обслуживание, крайне мал. Согласно эмпирическим анализам, в США ликвидация сегрегации по месту жительства может стереть расовое неравенство в доходах, образовании и уровне безработицы, а также на две трети снизить расовые различия в доле матерей-одиночек<sup>1</sup>.

Иммиграционная политика часто воспроизводит идеологию «своих и чужих», где последних определяет раса или этнос, – это может отрицательно сказаться на группах иммигрантов, выделенных по расовому признаку. Согласно исследованиям, ограничительная иммиграционная политика с сужением прав и агрессивное применение антииммиграционной политики негативно влияет на психическое здоровье<sup>2</sup>.

Лишение свободы по расовому признаку также не проходит для психики бесследно. США находятся на первом месте по размеру популяции таких заключенных – больше всего среди них чернокожих и латинос<sup>3</sup>. Этот факт способствовал историческому переходу от лечения психических расстройств в клиниках к получению медицинской помощи в рамках тюремной системы – из-за этого изоляторы и тюрьмы в США превратились в крупнейшего поставщика медицинских услуг. В национальном исследовании США выяснили, что у афроамериканцев и чернокожих карибов опыт пребывания в местах ограничения свободы был ассоциирован с депрессивным расстройством<sup>4</sup>. Более того, в другом американском исследовании обнаружили, что агрессивные действия полиции, например убийство безоружных афроамериканцев, приводит к ухудшению психического состояния всей чернокожей популяции в пределах штата, в котором произошел инцидент<sup>1</sup>.

Лучше всего в литературе о расизме и психическом здоровье разобраны случаи отдельных сообщений о межличностной дискриминации. Среди литературных обзоров и метаанализов, которые были опубликованы в 2013–2019 годах и посвящены вопросам дискриминации и здоровья, восемь обзоров касались именно психического состояния<sup>5</sup>. Несмотря на то, что большинство исследований проводилось в США, в исследованиях были представлены работы ученых из примерно 20 стран. Этот объем исследований позволяет говорить о том, что дискриминация положительно коррелирует с повышенным риском развития серьезных психических расстройств и отрицательно – с положительными характеристиками психического состояния, вроде удовлетворенности жизнью и самооценки. У людей с неоднократным опытом дискриминации росла вероятность появления нарушений психического здоровья в будущем. Со временем дискриминация также неблагоприятно сказывалась на личности, например, усугубляя невротизм.

Несмотря на то, что большая часть исследований имела поперечный дизайн, растет число проспективных исследований, которые связывают дискриминацию с риском для психического здоровья. В некоторых работах также подтвердили, что связь между дискриминацией и психическим здоровьем устойчива перед адаптациями к потенциальным психологическим нарушениям вроде невротизма<sup>6</sup>. Более того, расовая дискриминация также связана с более неустойчивым психическим состоянием и ростом рискованного поведения среди детей и подростков<sup>7</sup>. Помимо непосредственного воздействия расовой дискриминации, с худшими последствиями для психического здоровья связано косвенное воздействие – например, когда тяготы неравенства испытывают родители или опекуны<sup>8</sup>.

Культурный расизм относится к расистским идеологиям, тиражируемым в средствах массовой информации, стереотипах и общественных нормах и лежащим в основе институционального и межличностного расизма<sup>1</sup>. Его влияние на психическое здоровье разнообразно. Во-первых, культурный расизм может инициировать и поддерживать политический курс, создающий угрожающие психическому здоровью условия, как при сохранении сегрегации по месту жительства – это усиливает травматический опыт и создает почву для появления широкого спектра физических и психологических стрессоров. Во-вторых, некоторые члены стигматизированных по расовому признаку групп интернализируют негативные расовые стереотипы о своей культуре, что, в свою очередь, может привести к росту психологического дистресса и употреблению ПАВ. В-третьих, у стигматизированной группы культурный расизм может спровоцировать стереотипные ожидания угрозы и тревоги, что происходит при проявлении негативных стереотипов об их группе. Согласно исследованиям, стереотипная угроза может привести к повышению тревожности, ухудшению саморегуляции и нарушению процесса принятия решений, что также способно повлиять на коммуникацию медицинского персонала и пациента и снизить приверженность к лечению<sup>1</sup>.

Более того, культурный расизм может спровоцировать появление личной неосознанной предвзятости у врачей – так дискриминация поставит под удар качество медицинского обслуживания. Исследования подтвердили, что существуют расовые различия в применении психиатрических диагностических критериев: например, у латинос тревожные расстройства диагностируются чаще, чем у белых индивидов, сообщающих об аналогичных симптомах<sup>4</sup>. Точно

так же врачи, пронаблюдав одни и те же симптомы у афроамериканцев и белых, у первых скорее диагностируют психотические расстройства, а у последних – расстройства настроения<sup>4</sup>.

Чтобы лучше разобраться во взаимодействии расовой и других форм групповой дискриминации (например, половой), а также выяснить, как ее различные формы могут сказаться на психическом здоровье, необходимо продолжать исследования. Появляется все больше доказательств того, что различные формы дискриминации, например расизм и гетеросексизм, связаны с повышенным риском развития психических нарушений<sup>9</sup>. Вдобавок, пока нам мало что известно о возможных последствиях в других поколениях и связанных с ними эпигенетических эффектах, хотя все больше данных свидетельствует о том, что такие процессы существуют<sup>1</sup>.

Сегодня исследования, посвященные расизму и психическому здоровью, больше сосредоточены на подтверждении значимости расизма, чем на поиске способов минимизировать нежелательные эффекты его воздействия и снизить его распространенность. По некоторым данным, часть негативного влияния дискриминации на психическое здоровье можно смягчить при помощи психосоциальных ресурсов, например общественных связей и вовлечения в процесс религиозных организаций<sup>6</sup>. Тем не менее для эффективной работы с мультифакторным воздействием расизма на психическое здоровье могут потребоваться разноуровневые социетальные интервенции, призванные выстроить расовое равенство в домах, школах, жилых кварталах и на рабочих местах и свести к минимуму текущий расовый экономический разрыв, а также улучшить социоэкономические и жилищные условия для жертв неравенства.

Мероприятия, связанные с устойчивостью и культурной/структурной компетентностью в медицинской отрасли, выглядят перспективно, однако необходимо больше внимания уделять различным несвязанным системам, в которых основан расизм<sup>1,3</sup>. Кроме того, чтобы справиться с пробле-

мами в области оказания медицинской психиатрической помощи, важно диверсифицировать трудовые ресурсы, включив малопредставленные расовые/этнические группы и профессиональный опыт (например, медицинский, социальный или религиозный)<sup>3</sup>. Чтобы больше изучать влияние расизма на психическое здоровье, а также предотвращать негативные последствия и эффективно с ними работать, необходимы всеохватывающие четкие стратегические инициативы как внутри сфер психиатрии и медицины, так и вне их.

**David R. Williams<sup>1,2</sup>, Onisha S. Etkins<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Social and Behavioral Sciences, Harvard T.H. Chan School of Public

<sup>2</sup>Health, Boston, MA, USA; <sup>2</sup>Department of African and African American Studies, Harvard University, Cambridge, MA, USA

Перевод: Василенко Е. Е. (Челябинск)

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

#### Библиография

1. Williams DR, Lawrence JA, Davis BA. *Annu Rev Publ Health* 2019;40:105-25.
2. Hatzenbuehler ML, Prins SJ, Flake M et al. *Soc Sci Med* 2017;174:169-78.
3. Medlock MM, Shtasel D, Trinh N-HT et al (eds). *Racism and psychiatry: contemporary issues and interventions*. Berlin: Springer, 2018.
4. Anglin DM, Lighty Q, Yang LH et al. *Psychiatry Res* 2014;219:114-21.
5. Williams DR, Lawrence JA, Davis BA et al. *Health Serv Res* 2019;54:1374-88.
6. Lewis TT, Cogburn CD, Williams DR. *Annu Rev Clin Psychol* 2015;11:407-40.
7. Priest N, Paradies Y, Trenerry B et al. *Soc Sci Med* 2013;95:115-27.
8. Heard-Garris NJ, Cale M, Camaj L et al. *Soc Sci Med* 2018;199:230-40.
9. Vargas SM, Huey SJ, Miranda J. *Am J Orthopsychiatry* 2020;90:374-90.

DOI:10.1002/wps.20845

## Эпидемия злоупотребления и передозировок фентанила. Задачи и пути решения

Volkow N. The epidemic of fentanyl misuse and overdoses: challenges and strategies. *World Psychiatry*. 2021;20(2):195-196. doi:10.1002/wps.20846

В настоящее время фентанил, синтетический опиоид с анальгетическим и седативным эффектом, ассоциируется с самым смертоносным кризисом зависимости в США. По оценкам, 48 000 смертей от передозировки (из 83 335) за годовой период, завершившийся в июне 2020<sup>1</sup>, обусловлены злоупотреблением фентанилом (и аналогами). С 2012 года данные показатели выросли в более чем 29 раз, когда ежегодная смертность от фентанила и аналогов составляла 1615.

В США случаи передозировки и смерти связаны с кустарным производством фентанила, который с 2013 быстро обосновался на нелегальном рынке. Рост летальных исходов из-за передозировки нелегального фентанила и аналогов, хотя и не такой взрывной, как в США, также характерен для Канады, нескольких европейских стран (включая Эстонию, Германию, Финляндию и Великобританию) и Австралии<sup>2</sup>.

Фентанил относительно несложно синтезировать и произвести, а также легче транспортировать, чем героин, так как он занимает намного меньший объем, благодаря чему его удобно перевозить через границы. Следовательно, такое мероприятие чрезвычайно выгодно наркоторговцам (ге-

роин проигрывает в 50–100 раз) — возможно, это приведет к выходу кустарного фентанила на мировой рынок.

В США большинство смертей от передозировки опиоидными препаратами произошли после употребления фентанила в качестве заменителя героина или сочетании его с другими наркотиками, например кокаином и метамфетаминном, загрязненных («намешанных») с опиоидами — часто без ведома употребляющих. Фентанил в одиночку или в сочетании с другими ПАВ принимают орально, инъекционно, вдыхают через нос или выкуривают. Большинство героиновых наркоманов не сообщают об активной заинтересованности в фентаниле, некоторые боятся подсесть на него, но часто у них не остается выбора: чистый героин может стать им не по карману, а также возможны сложности с поставкой.

Чаще умирают те, кто пытаются заменить фентанилом другие вещества (героин, рецептурные опиоиды, психостимуляторы). В случае психостимуляторов так происходит не только из-за синергического влияния на сердечно-легочную систему — люди, употребляющие стимуляторы при отсутствии толерантности к опиоидам, подвергаются высокому риску передозировки при приеме фентанила.

Уникальное фармакологическое действие фентанила сделало его распространенным объектом злоупотребления – оно же обуславливает его ценность при анестезии и снятии сильной боли. Фентанил связывается с мю-опиоидными рецепторами (MOR), которые опосредуют аналгетическое и подкрепляющее действие опиоидных наркотиков, таких как морфин и героин, а также угнетение дыхательной системы<sup>3</sup>. Однако фентанил намного эффективнее активирует MOR-ассоциированную сигнализацию, чем морфин (в 80–100 раз) или героин (30–50 раз), и благодаря повышенной липофильности быстрее и лучше усваивается мозгом, чем другие препараты. Этими свойствами объясняется высокая эффективность фентанила в качестве аналгетического и быстродействующего средства, которое помогает при выраженной боли или других тяжелых болевых состояниях. Однако все это также обуславливает мощные подкрепляющие эффекты препарата, которые способны быстро привести к развитию физической зависимости и привыканию, а также ответственны за вызываемое им сильное и резкое угнетение дыхания – все это повышает риск передозировки.

Лечение фентаниловой зависимости (расстройство, связанное с употреблением фентанилового опиоида, fOUD) не отличается от того, что применяется для остальных расстройств, связанных с употреблением опиоидов (OUD). В его основе лежит медикаментозная терапия метадоном (полный агонист мю-рецепторов), бупренорфином (частичный мю-агонист) и налтрексоном (мю-антагонист)<sup>4</sup>. Эти лекарственные средства входят в “золотой стандарт” лечения OUD – многие исследования подтверждают, что они помогают пациентам с фентаниловой зависимостью избежать передозировки и рецидива.

Однако клинические случаи и отдельные сообщения свидетельствуют о том, что лечение пациентов с fOUD – гораздо более сложная задача, чем в случае OUD. Старт терапии бупренорфином сопряжен с большими трудностями, обусловленными вызванной бупренорфином отменой<sup>5</sup> и более низкими показателями воздержания и удержания спустя полгода бупренорфиновой терапии<sup>6</sup>. Из-за снижения клиренса фентанила вследствие его накопления в жировой ткани может потребоваться более медленная детоксикация до введения бупренорфина или налтрексона, а при более высокой толерантности и физической зависимости, обусловленных неоднократным употреблением фентанила, может возникнуть необходимость в более высокой дозировке метадона и бупренорфина, чем при других OUD. Возможно, во время детоксикации фентанила придется работать с симптомами отмены, воспользовавшись, как в случае других опиоидов, альфа-адренергическими препаратами – лофексидином и клонидином<sup>7</sup>. В целом для разработки оптимального лечения fOUD необходимо намного больше клинических исследований.

Как и в случае других опиоидов, передозировка фентанилом может возникнуть из-за его угнетающего действия на дыхательный центр. Среди признаков передозировки – прерывистое дыхание, замедление кровотока, седация, острый респираторный дистресс-синдром, судороги и кома. При неоднократном употреблении опиоидов развивается устойчивость к вызываемому ими угнетению дыхательной системы (также появляется толерантность к аналгезии и награде), что позволяет переносить гораздо более высокие дозы, чем при первом употреблении<sup>8</sup>. Поскольку с прекращением употребления опиоидов – по собственному желанию или вследствие тюремного заключения – толерантность к ним снижается, человек, вернувшийся к опиоидам из-за срыва во время терапии или после выхода на свободу из изолятора/тюрьмы, рискует особенно сильно.

Крайне высокая активность фентанила, невозможность точно подобрать дозировку и типичное для черного рынка частое смешивание с другими веществами – все это усугуб-

ляет и так высокий риск передозировки при злоупотреблении даже у людей с развившейся толерантностью. Как и в случае остальных опиоидов, передозировку фентанилом купируют при помощи своевременного введения налоксона (мю-антагониста) парентерально либо интраназально<sup>3</sup>. Налаксон, который также обладает высоким сродством к мю-рецепторам, вытесняет фентанил из опиоидного рецептора, таким образом восстанавливая дыхание (а также провоцируя острый синдром отмены).

Согласно данным, полученным из клинических случаев и отчетов о них, при передозировке фентанилом часто требуется неоднократное введение налоксона из-за более короткого периода активности ( $t_{1/2}$ : 1,3–2,4 ч), чем у фентанила ( $t_{1/2}$ : 7–8 ч), причем у часто употребляющих период активности фентанила удлинняется из-за сниженного клиренса препарата. Кроме того, быстрое введение фентанила может привести к ригидности грудной клетки, что еще больше затрудняет дыхание и повышает риск летального исхода. Эти эффекты не опосредованы мю-рецепторами и, возможно, обусловлены норадренергическими и холинергическими механизмами<sup>9</sup>.

Все это создает потребность в разработке новых способов лечения фентаниловой передозировки, включая применение более высоких доз препаратов налоксона, использование автоинжекторов с автоматическим высвобождением налоксона при угрозе передозировки, назначение опиоидных антагонистов длительного действия (то есть нальмефена), устранение ригидности грудной клетки и использование препаратов для стимуляции дыхания и оксигенации, чтобы облегчить последствия передозировки опиоидами в сочетании с алкоголем, бензодиазепинами или стимуляторами.

Согласно модельным исследованиям, волну смертей от опиоидных передозировок, включая фентаниловые, можно остановить при помощи комплексных подходов с расширением доступа к лекарственным препаратам для лечения расстройств, связанных с употреблением опиоидов, и увеличения продолжительности медикаментозного лечения, а также более доступного применения налоксона для купирования передозировки. Это также потребует повышения уровня образования медицинских работников: как следует работать с болевыми состояниями, безопасно использовать опиоиды и проводить скрининг на расстройства, связанные с употреблением ПАВ (в том числе OUD), и что предпринимать для их лечения.

Чтобы претворить эти мероприятия в жизнь, необходимо выделить ресурсы и сформировать системы своевременного надзора, благодаря которым можно будет вовремя забить тревогу при распространении фентанила или других опиоидов. Параллельно, чтобы предотвратить злоупотребление опиоидами, следует вести профилактическую работу, которая поможет выявить социоэкономические факторы, способствующие развитию опиоидного кризиса, и предпринять необходимые меры – так можно предотвратить появление OUD и других расстройств, связанных с употреблением ПАВ, в долгосрочной перспективе.

#### **Nora D. Volkow**

National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Перевод: Василенко Е. Е. (Челябинск)

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

#### **Библиография**

1. US Centers for Disease Control and Prevention. Increase in fatal drug overdoses across the United States driven by synthetic opioids before and during the COVID-19 pandemic. CDC Health Alert Network, December 17, 2020.



2. United Nations. World drug report 2020. <https://wdr.unodc.org/wdr2020/>.
3. Comer SD, Cahill CM. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;106:49-57.
4. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Medications for opioid use disorder save lives. Washington: National Academies Press, 2019.
5. Silverstein SM, Daniulaityte R, Martins SS et al. *Int J Drug Policy* 2019;74:76-83.
6. Wakeman SE, Chang Y, Regan S et al. *J Addict Med* 2019;13:253-7.
7. Srivastava AB, Mariani JJ, Levin FR. *Lancet* 2020;395:1938-48.
8. Volkow ND, McLellan AT. *N Engl J Med* 2016;374:1253-63.
9. Torralva R, Janowsky A. *J Pharmacol Exp Ther* 2019;371:453-75.

DOI:10.1002/wps.20846

## О важности исследований, финансируемых государством, по терапевтическому использованию психоделических препаратов

Hall W. The need for publicly funded research on therapeutic use of psychedelic drugs. *World Psychiatry*. 2021;20(2):197-198. doi:10.1002/wps.20847

Психоделический препарат – это наркотическое средство, который «вызывает изменения мышления, настроения и восприятия, которые редко наблюдаются в обычном состоянии, за исключением сновидений, религиозного экстаза, ярких вспышек непроизвольных воспоминаний и состояний острого психоза»<sup>1</sup>. По определению они также «не вызывают физической зависимости, тяги, серьезных физиологических нарушений, бреда, дезориентации или амнезии»<sup>1</sup>.

К «классическим психоделикам» относят мескалин, псилоцибин, лизергиновой кислоты диэтиламин (ЛСД), диметилтриптамин (ДМТ) и вещества растительного происхождения, такие как ибogaин и аяхуаска. Их химическая структура различается, но все они действуют на 5-HT<sub>2A</sub> серотониновый рецептор. 3,4-метилендиоксиметамфетамин (МДМА) также включен в этот список, хотя он не вызывает изменений восприятия, как классические психоделики<sup>2</sup>.

В последние два десятилетия возродились клинические испытания терапевтического использования псилоцибина и МДМА<sup>2,3</sup>. Эти исследования были поддержаны Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA), поскольку во время второй фазы клинических испытаний эти препараты показали хорошие результаты в лечении пациентов с терапевтически резистентной депрессией и посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) соответственно<sup>3</sup>. Финансирование исследований по психоделическим препаратам в основном было благотворительным, потому что фармацевтическая промышленность не заинтересована в лекарствах, на которые не распространяется патент.

Одно из последних исследований, которое проводится в ведущих университетах США и Европы, включает рандомизированные контролируемые испытания, проводимые в соответствии со стандартами, необходимыми для одобрения FDA<sup>3</sup>. Для него выбрали именно псилоцибин, а не ЛСД, поскольку он имеет более короткий период действия (4–6 ч против 8–12 ч), его фармакология изучена лучше и он с меньшей вероятностью вызывает «бэд-трипы», а также не имеет такого «культурного багажа», как ЛСД<sup>3</sup>. Также проводились клинические испытания психотерапии с применением МДМА при посттравматическом стрессовом расстройстве.

Если третья фаза клинических испытаний подтвердит результаты первой и второй фаз, псилоцибин, вероятно, будет одобрен для лечения резистентной депрессии, а также для лечения депрессии и тревоги у пациентов с терминальной стадией рака. Психотерапия с применением МДМА также может быть одобрена для лечения ПТСР.

Основная проблема при проведении рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний психоделиков заключается в том, что пациенты и врачи не могут не знать, кому давали психоделический препарат<sup>4</sup>. В недавних испытаниях применялось «активное плацебо», такое как метилфенидат или декстроамфетамин, или использовались низкие, средние и высокие дозы психоделического препарата, чтобы увидеть, связаны ли эффекты лечения с дозой<sup>5</sup>.

Было выдвинуто утверждение<sup>6</sup>, что псилоцибин имеет низкий потенциал злоупотребления, потому что он не вызывает эйфории у людей и не приводит к самостоятельному приему у животных, а в опросах населения показатели регулярного употребления этого препарата намного ниже, чем у каннабиса, кокаина и опиоидов. Более того, у употребляющих быстро развивается толерантность к его эффектам, и поэтому они перестают его использовать.

Studerus и соавт.<sup>4</sup> сообщают о крайне редком возникновении острых, подострых и долгосрочных нежелательных эффектов псилоцибина у 110 участников лабораторных исследований в течение 8–16 мес. Из группы испытуемых были исключены лица с семейным или личным анамнезом психических расстройств и 40% из них принимали психоделические препараты хотя бы один раз. Краткосрочные побочные эффекты были незначительными: утомляемость, головная боль, недостаток энергии и трудности с концентрацией внимания на следующий день. Одиннадцать человек сообщили о «негативных изменениях в психическом состоянии и/или умственных способностях» после сеанса приема псилоцибина. Один сообщил о «стойкой эмоциональной нестабильности, тревоге и депрессивных переживаниях», которые он связал «с подавленными воспоминаниями», которые высвободились во время сеанса; в последующем он прошел психотерапию с хорошим эффектом.

Псилоцибин был описан как «радикальное» лечение, потому что его однократный прием вызывает немедленный клинический ответ – в отличие от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые необходимо принимать в течение как минимум 2 нед – и эффект сохраняется в течение 6 мес у значительной части пациентов<sup>2,3</sup>. По всей видимости, механизм его действия иной, чем у СИОЗС и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)<sup>2</sup>.

С другой стороны, вполне объяснима и сомнительность доказательной базы в отношении психоделиков. В отсутствие интереса фармацевтической промышленности исследования финансировались из благотворительных источников, поэтому они ограничивались относительно небольшими выборками пациентов (крупные требуют больших затрат). Ученые, проводившие исследование, верят в терапев-

тическую ценность психоделических препаратов. Учитывая историю психоделиков и проблемы с репутацией у исследователей при проведении клинических испытаний, следовало ожидать, что с этими вопросами придется столкнуться вновь.

Если психоделические препараты будут введены в клиническую практику, существует риск того, что их использование опередит доказательства их безопасности и эффективности, во многом так же, как это произошло с «медицинским каннабисом»<sup>7</sup>. Если псилоцибин будет одобрен для лечения резистентной депрессии, пациенты и врачи, скорее всего, потребуют одобрить его использование в качестве препарата первого выбора при тяжелой депрессии вместо длительных попыток использования антидепрессантов. Неясно, потребуют ли в FDA и других регулирующих органах проведения дополнительных испытаний псилоцибина в качестве лечения первой линии. Также может возникнуть идея использовать псилоцибин офф-лейбл для лечения тревожных расстройств. Точно так же, если психотерапия с применением МДМА будет одобрена для лечения посттравматического стрессового расстройства, его могут начать использовать офф-лейбл для лечения других тревожных и депрессивных расстройств. При достаточно мягких требованиях к квалификации терапевта, проводящего МДМА-психотерапию, за ней могут обращаться люди в непсихиатрических состояниях подавленности, тревоги или экзистенциальных поисков.

Доказательства терапевтической эффективности могут в дальнейшем быть расширены и на другие психоделические препараты: ЛСД, мескалин и ДМТ. Неизвестно, будет ли использование психоделиков ограничено условиями медицинских учреждений, проводиться под наблюдением врача и при определенных заболеваниях или будет допускаться их использование для получения духовного опыта и в других немедицинских целях. Комбинация либертарианских и утилитарных аргументов может использоваться для оправдания легализации использования этих наркотиков взрослыми в любых целях, поскольку они причиняют небольшой вред потребителям и имеют низкий аддиктивный потенциал<sup>8</sup>.

Также могут выдвигаться требования о расширении доступа к психоделическим препаратам на растительной ос-

нове до получения каких-либо научных данных. Например, отдельные штаты США могут принять инициированные гражданами проекты по легализации медицинского использования психоделических грибов и растений, таких как ибогаян и аяхуаска, апеллируя к безобидному виду растительный и ошибочному представлению о том, что препараты, полученные из живых растений, безопаснее, чем «синтетические»<sup>9</sup>.

В связи с перечисленными выше причинами, необходимо провести независимую оценку эффективности психоделических препаратов на основе государственного финансирования. В таких исследованиях должно принять участие больше пациентов с соответствующими клиническими диагнозами, а безопасность применения и продолжительность эффекта должны оцениваться за более длительный период.

### Wayne Hall

University of Queensland National Centre for Youth Substance Use Research, Brisbane QLD, Australia.

Перевод: Шишковская Т.И. (Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

### Библиография

1. Grinspoon L, Bakalar J. Psychedelic drugs reconsidered. New York: Basic Books, 1979.
2. Johnson MW, Hendricks PS, Barrett FS et al. *Pharmacol Ther* 2019;197:83-102.
3. Bogenschutz MP, Ross S. *Curr Top Behav Neurosci* 2018;36:361-91.
4. Studerus E, Kometer M, Hasler F et al. *J Psychopharmacol* 2011;25:1434-52.
5. Johnson MW, Griffiths RR, Hendricks PS et al. *Neuropharmacology* 2018;142:143-66.
6. Strassman RJ. *J Nerv Ment Dis* 1984;172:577-95.
7. Hall W, Lynskey M. *World Psychiatry* 2020;19:179-86.
8. Yaden D, Anderson D, Mattar M. In: Ellens J, Roberts T (eds). *Psychedelic policy quagmire: health, law, freedom, and society*. Santa Barbara: Praeger, 2015:267-93.
9. Ribeiro S. In: Labate BC, Cavnar C (eds). *Plant medicines, healing and psychedelic science*. Cham: Springer International, 2018:133-49.

DOI: 10.1002/wps.20847

## Обоснование и целесообразность включения расстройств игрового поведения в МКБ-11

Billieux J, Stein D, Castro-Calvo J, Higushi S, King D. Rationale for and usefulness of the inclusion of gaming disorder in the ICD-11. *World Psychiatry*. 2021;20(2):198-199. doi:10.1002/wps.20848

Видеоигры – один из самых популярных потребительских цифровых товаров в мире. Они приобретают все большую популярность как в качестве интерактивной развлекательной деятельности, в которой можно участвовать индивидуально или с другими игроками, так и в качестве пассивного развлечения в форме просмотра трансляций игровых событий, включая киберспортивные соревнования и прямые трансляции игр (например, на twitch.tv). Современные игры предлагают широкий спектр уникальных и захватывающих впечатлений. Портативные консоли и интеллектуальные устройства способствовали повсеместному распространению видеоигр, сделав их доступными практически в любом месте.

Игры могут принести многочисленные преимущества многим игрокам, включая удовлетворение психологических потребностей в социальной близости, автономии и компетентности. Однако за последние три десятилетия возрос исследовательский интерес к феномену проблемного

игрового поведения. Обзорные исследования и отчеты о клинических случаях показали, что некоторые люди испытывают трудности в регуляции своего участия в игровой деятельности и склонность к чрезмерному увлечению играми, что приводит к психическим и физическим симптомам, а также нарушениям функционирования<sup>1,2</sup>. Метаанализ<sup>3</sup> показал, что во всем мире распространенность проблемного игрового поведения, которое удовлетворяет стандартным критериям зависимости, оценивается в 1–2%.

Расстройство, связанное с интернет-играми, рассматривалось как потенциальное психическое расстройство в DSM-5, но было принято решение включить его в список только как перспективное для дальнейшего изучения. Его DSM-5 критерии были во многом схожи с синдромами злоупотребления психоактивными веществами и аддиктивными расстройствами, включая потерю контроля над собой, феномены толерантности и абстиненции. Игровое расстройство теперь включено в МКБ-11, в группу «рас-

стройств, связанных с аддиктивным поведением». В этой статье мы опишем концепцию, принятую в отношении этого расстройства в МКБ-11.

В МКБ-11 игровое расстройство определяется как дисфункциональный паттерн игрового поведения, характеризующийся: а) нарушением контроля (например, безуспешные попытки сократить или уменьшить участие в играх; более длительное или напряженное, чем планировалось, участие в игре); б) возрастающий приоритет игр над другими жизненными интересами и повседневной деятельностью; и с) продолжение участия в играх, несмотря на негативные последствия для человека и его/ее знакомых. Чтобы соответствовать диагнозу, дезадаптивный игровой паттерн должен быть либо непрерывным, либо эпизодическим и повторяющимся, а также должен проявляться в течение длительного периода времени (обычно 12 мес) и вызывать психологический стресс или значительные нарушения в личной, семейной, социальной, профессиональной или других важных областях функционирования.

Следует подчеркнуть несколько особенностей этого диагноза. Во-первых, рекомендации включают лишь несколько основных требований, что делает их удобными для практического применения в различных условиях разными врачами. Во-вторых, рекомендации не включают в себя термины воздержания и нарастающей толерантности, поскольку они не имеют отношения к играм<sup>4</sup>. В-третьих, упор на нарушение функционирования является ключом к дифференциации между людьми с игровым расстройством и значительной долей людей, вовлеченных в интенсивное и постоянное игровое поведение (например, 20–30 ч в неделю), но не сталкивающихся при этом с негативными последствиями<sup>5</sup>.

Решение о включении расстройства игрового поведения в МКБ-11 было основано на эпидемиологических, клинических и нейробиологических исследованиях, а также на сведениях, полученных от практикующих врачей<sup>1,2</sup>. Все эти данные неизменно показывают, что проблемное игровое поведение ассоциировано с рядом негативных последствий (например, подавленное настроение, более низкая производительность труда и успеваемость, ухудшение сна, межличностные конфликты). Кроме того, на международном уровне растет потребность в медицинской помощи по поводу проблем, связанных с играми, особенно среди подростков и молодых людей, и растет число клинических испытаний с участием пациентов, обращающихся за такой помощью<sup>6</sup>. Литература по подходам к лечению, хотя находится еще в стадии разработки, свидетельствует, что отдельные методы лечения, направленные на механизмы, лежащие в основе игрового расстройства, и способствующие формированию адаптивных стратегий совладания, могут иметь положительные долгосрочные результаты<sup>7</sup>.

С одной стороны, важно, что среди исследователей и практикующих специалистов в области психиатрии, клинической психологии и общественного здравоохранения распространяется точка зрения, что вред, связанный с играми, представляет собой важную проблему психического здоровья<sup>1,2,8</sup>, с другой стороны, существует опасность, что этот диагноз может привести к неуместному назначению медикаментозного лечения и применению ограничительных мер<sup>9</sup>. В частности, некоторые исследователи утверждают, что введение диагностической категории игрового расстройства может способствовать патологизации всех форм игрового поведения, включая безопасную или адаптивную игровую деятельность. Конечно, важно, чтобы клинические рекомендации тщательно определяли и разграничивали дисфункциональное и патологическое участие в видеоиграх с поведением, соответствующим здоровому увлечению или хобби. Эти соображения имеют решающее значение для обеспечения клинической валидности и полез-

ности клинического диагноза<sup>5</sup>. В МКБ-11 это важное разграничение обеспечивается четким указанием на функциональные нарушения.

Недавнее исследование Delphi<sup>4</sup> поддерживает позицию МКБ-11 по отношению к игровым расстройствам. В этом исследовании участвовала международная группа экспертов, которой было поручено критически оценить с точки зрения доступной доказательной базы все предложенные критерии игрового расстройства в соответствии с их диагностической достоверностью (определяемой как степень, в которой конкретный критерий является характеристикой игрового расстройства), клинической полезностью (определяемой как степень, в которой конкретный критерий помогает отличить нормальное поведение от проблемного) и прогностической ценностью (определяемой как степень, в которой конкретный критерий имеет решающее значение для прогнозирования хронизации состояния). Следуя структурированному и итеративному методу Delphi, который позволяет суммировать мнения экспертов, исследование показало, что рекомендации МКБ-11 позволяют поставить клинически обоснованный и релевантный диагноз игрового расстройства без патологизации здорового игрового поведения.

Включение игрового расстройства в МКБ-11 является важным шагом на пути к решению глобальных проблем, связанных с чрезмерным использованием цифровых технологий. Это включает в себя разработку системы общественного здравоохранения, которая выявляет и продвигает шаги по снижению вреда, связанного с играми<sup>8</sup>. Кроме того, признание проблемного игрового поведения расстройством повышает ценность многочисленных исследовательских усилий, направленных на проверку эффективности профилактических и клинических вмешательств, а также выявление этиологических механизмов (например, личностных, экологических и нейробиологических факторов), которые влияют на возникновение, поддержание и прогрессирование состояния. Исследовательские усилия, которые следует и в дальнейшем поощрять, также направлены на переосмысление влияния игр на детей и подростков, в частности, в отношении наиболее популярных игровых жанров.

Признание игрового расстройства, вероятно, будет поощрять более серьезные меры социальной ответственности, которые будут осуществляться либо государством, либо разрабатываться внутри самой игровой индустрии. Игровые продукты в настоящее время регулируются лишь в незначительной степени, несмотря на опасения, что некоторые доступные в играх покупки (например, «лутбоксы» – так называемые «ящики для добычи») напоминают азартные игры и могут представлять определенную опасность для игроков, уязвимых в финансовом отношении. Со стороны игровой индустрии полезными нововведениями были бы обмен телеметрическими данными, публикация в открытом доступе информации обо всех особенностях игры и/или критерии предоставления доступа к различным действиям в играх.

Мы надеемся, что вышеупомянутые совместные усилия в конечном итоге помогут людям, которых касаются проблемы игрового поведения, но при этом культурный статус игр и позитивные эмоции, которые они приносят многим игрокам, не будут патологизироваться.

**Joël Billieux<sup>1,2</sup>, Dan J. Stein<sup>3</sup>, Jesus Castro-Calvo<sup>4</sup>, Susumu Higushi<sup>5</sup>, Daniel L. King<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>Institute of Psychology, University of Lausanne, Lausanne Switzerland,

<sup>2</sup>Centre for Excessive Gambling, Lausanne University Hospitals, Lausanne Switzerland, <sup>3</sup>South African Medical Research Council Unit on Risk and Resilience in Mental Disorders, Department of Psychiatry and Neuroscience Institute, University of Cape Town, Cape Town South Africa, <sup>4</sup>Department of Personality, Assessment, and Psychological Treatments, University of



Valencia, Valencia Spain, <sup>5</sup>National Hospital Organization Kurihama Medical and Addiction Center, Yokosuka Japan, <sup>6</sup>College of Education, Psychology, and Social Work, Flinders University, Adelaide SA, Australia

Перевод: Шишковская Т.И. (Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

#### **Библиография**

1. Saunders JB, Hao W, Long J et al. *J Behav Addict* 2017;6:271-9.
2. Rumpf HJ, Achab S, Billieux J et al. *J Behav Addict* 2018;7:556-61.
3. Stevens MWR, Dorstyn D, Delfabbro P et al. *Aust N Z J Psychiatry* (in press).
4. Castro-Calvo J, King DL, Stein D et al. *Addiction* (in press).
5. Billieux J, Flayelle M, Rumpf HJ et al. *Curr Addict Rep* 2019;6:323-30.
6. Müller KW, Dreier M, Duven E et al. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e244-51.
7. Wölfling K, Müller KW, Dreier M et al. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1018-25.
8. Stein DJ, Billieux J, Bowden-Jones H et al. *World Psychiatry* 2018;17:363-4.
9. Van Rooij AJ, Ferguson CJ, Carras MC et al. *J Behav Addict* 2018;7:1-9.

DOI: 10.1002/wps.20848

# Профилактическая психиатрия: основа улучшения психического здоровья молодых людей

Paolo Fusar-Poli<sup>1,2,3</sup>, Christoph U. Correll<sup>4,5,6,7</sup>, Celso Arango<sup>8,9,10</sup>, Michael Berk<sup>11,12,13,14</sup>, Vikram Patel<sup>15,16</sup>, John P.A. Ioannidis<sup>17,18,19</sup>

<sup>1</sup>Early Psychosis: Interventions and Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London UK; <sup>2</sup>OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London UK; <sup>3</sup>Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia Italy; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks NY, USA; <sup>5</sup>Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead NY, USA; <sup>6</sup>Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset NY, USA; <sup>7</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin Germany; <sup>8</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry and Mental Health, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid Spain; <sup>9</sup>Health Research Institute (IiGSM), School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid Spain; <sup>10</sup>Biomedical Research Center for Mental Health (CIBERSAM), Madrid Spain; <sup>11</sup>Institute for Mental and Physical Health and Clinical Translation, School of Medicine, Deakin University, Barwon Health, Geelong VIC, Australia; <sup>12</sup>Department of Psychiatry, University of Melbourne, Melbourne VIC, Australia; <sup>13</sup>Orygen Youth Health, University of Melbourne, Melbourne VIC, Australia; <sup>14</sup>Florey Institute for Neuroscience and Mental Health, University of Melbourne, Melbourne VIC, Australia; <sup>15</sup>Department of Global Health and Social Medicine, Harvard University T.H. Chan School of Public Health, Boston MA, USA; <sup>16</sup>Department of Global Health and Population, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston MA, USA; <sup>17</sup>Stanford Prevention Research Center, Department of Medicine, Stanford University, Stanford CA, USA; <sup>18</sup>Department of Biomedical Data Science, Stanford University, Stanford CA, USA; <sup>19</sup>Department of Epidemiology and Population Health, Stanford University, Stanford CA, USA

Перевод: Скугаревская Т.О. (Минск)

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

Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C, Berk M, Patel V, Ioannidis JPA. Preventive psychiatry: a blueprint for improving the mental health of young people. *World Psychiatry*. 2021;20(2):200-221. doi: 10.1002/wps.20869

## Резюме

Профилактические подходы начинают получать признание как способ улучшения психического здоровья молодых людей. В этой статье мы, для начала, упомянем концептуальные основы профилактической психиатрии, включая общественное здоровье, Gordon's, Институт Медицины США, Всемирную Организацию Здравоохранения, качественные схемы оказания психиатрической помощи и модели стадирования психических расстройств, учитывающие нервное развитие. Далее мы рассматриваем свидетельства в пользу первичного предотвращения психотических, биполярного и распространенных психических расстройств и популяризации психического здоровья как потенциальные стратегии трансформации для снижения распространенности этих расстройств среди молодежи. Среди упомянутых подходов парадигма клинически высокого риска развития психоза получила наибольшую эмпирическую поддержку, в то время как состояния риска биполярного и других распространенных психических расстройств только становятся предметами внимания. Выборочные подходы чаще всего нацелены на подверженность расстройствам в семьях и негенетический риск. Выборочный скрининг и психологические/психообразовательные вмешательства в группах риска могут помочь снизить депрессивные/тревожные симптомы, однако их эффективность в предотвращении психотических/биполярного/распространенных психических расстройств не доказана. Выборочные физические упражнения могут снизить частоту тревожных расстройств. Общие психологические/психообразовательные вмешательства могут уменьшить тревожные симптомы, но они не предотвращают депрессивные/тревожные расстройства, в то время как общепринятые физические упражнения могут снизить распространенность тревожных расстройств. Общепринятые подходы в области общественного здоровья, нацеленные на климат в школе и социальные детерминанты (демографические, экономические, ближайшее окружение, окружающая среда, социокультурные) психических расстройств, имеют наибольший шанс снизить профиль риска в популяции в целом. Подход к продвижению психического здоровья на данный момент фрагментирован. Мы используем знания, полученные из обзора, чтобы создать основу для будущих исследований и практики профилактической психиатрии среди молодых людей: интеграция общих и показанных подходов, получение мультивариантных, трансдиагностических, разветвленных эпидемиологических данных, синергичное предотвращение распространенных и редких психических расстройств, снижение нагрузки от психических расстройств, введение стратифицированного/персонализированного прогноза, внедрение доказательных профилактических вмешательств, развитие этической базы, улучшение профилактики через образование/тренинги, улучшение стоимости-эффективности профилактической психиатрии и снижение неравенства. Эти цели могут быть достигнуты лишь с помощью срочного индивидуального, социального и глобального ответа, что предполагает тесное взаимодействие между научным, социальным секторами государства и сектором здравоохранения для внедрения профилактической психиатрии, поскольку многое стоит на кону для молодых людей с рисками развития психических расстройств.

**Ключевые слова:** молодые люди, профилактика, психические расстройства, профилактическая психиатрия, психоз, биполярное расстройство, тревога, депрессия, доказательная медицина, нервное развитие, дети, подростки.

Согласно недавнему исследованию Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) о глобальном бремени болезней, около одного миллиарда общей популяции (7,5 млрд) страдают каким-либо психическим расстройством<sup>1</sup>, включая психозы, биполярное или другие распространенные психические расстройства, такие как депрессия или тревожные расстройства. В целом около 50% психических расстройств начи-

наются в возрасте 14 лет, и 75% манифестируют до 24 лет<sup>2,3</sup>. Молодые люди на данный момент составляют 41% общей популяции (0–14 лет: 25,4% и 15–24 года: 15,5%<sup>4</sup>). Это объясняет, почему психические расстройства называют «хроническими болезнями молодых»<sup>5</sup>.

После своего начала психические расстройства часто сохраняются, что мешает молодежи полностью реализо-

вывать свой потенциал<sup>6,7</sup>, снижая доступ к психиатрической<sup>8</sup> и соматической медицинской помощи<sup>9,10,11,12</sup>, и давая им худшие образовательные и рабочие возможности<sup>13</sup>, стигматизации, социальной изоляции, дискриминации и нарушениям их прав<sup>14,15,16</sup>. Молодые люди, страдающие от психических расстройств, имеют больший риск смерти независимо от причины (включая суицид<sup>17</sup>), чем в общей популяции,

что приводит к впечатляющему сокращению ожидаемой продолжительности жизни на 10–20 лет<sup>18</sup>.

Психическое здоровье молодого поколения, и, в сущности, наше будущее, уже хрупко и ему угрожают такие общемировые силы, как продолжающаяся пандемия, популяционные миграции, трудности экономики, поддерживаемость экосистем и изменение климата<sup>19</sup>. Необходим срочный ответ общества и отдельных лиц для снижения частоты и веса психических расстройств среди молодежи<sup>6,20</sup>. Профилактические подходы в психиатрии отставали от таковых в соматической медицине<sup>21</sup> и появились только несколько десятилетий назад, наращивая свое присутствие. В то же время для продвижения необходимы постоянные усилия, чтобы преодолевать ограничения.

Эта статья описывает подобные проблемы, с фокусом на психотических, биполярном и других распространенных психических расстройствах. Вначале мы обобщим концептуальные основы профилактической психиатрии, а затем обсудим доказательную базу различных превентивных подходов, а также нынешние их ограничения. Полученные знания затем используются для создания основ дальнейших профилактических исследований и практик, чтобы улучшить психическое здоровье молодежи.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПСИХИАТРИИ

Этот раздел рассматривает основные концепции профилактической психиатрии и схемы, которые остаются полезными для оценки доказательств и ограничений профилактики среди молодежи и информируют последующие исследования.

### Модель общественного здоровья

О «возможных мерах профилактики»<sup>22</sup> психических расстройств говорили еще в конце 19 века. В начале 20 века человек с анамнезом психического расстройства основал движение за психическую гигиену<sup>23</sup>, что дало начало общественным практикам предотвращения психических расстройств у молодых людей<sup>24</sup>, установило первичные принципы общественного здоровья<sup>25</sup> и создало основные принципы превентивной психиатрии<sup>26</sup>. Следовательно, исторически те, кто пользовался данной службой, и общество в целом были ключевыми фигурами в развитии превентивной психиатрии — дисциплины, тесно связанной с социокультурными ценностями.



**Рисунок 1.** Общая, выборочная и показанная профилактика. Выборочный и показанный подходы нацелены на снижение риска среди тех, кто выиграет от этого больше всего, и, следовательно, воздействуют на небольшую часть популяции. Цель общих подходов — сдвиг профиля риска во всей популяции

Ранние работы Leavell и Clark (середина 20 века) ввели классификацию профилактической медицины<sup>27</sup>, которая основывалась на пре-патогенезе (первичная профилактика: распространение здоровья и точечная защита) и патогенезе (вторичная и третичная профилактика) стадий сифилиса<sup>28</sup>. Caplan, в 1964, классифицировал профилактику в психиатрии следующим образом: а) первичная профилактика, «нацеленная на снижение частоты новых случаев психических расстройств и инвалидности в популяции»; б) вторичная профилактика, «нацеленная на снижение продолжительности отдельных случаев (и, таким образом, распространенности) психических расстройств, что неизбежно произойдет при помощи программ первичной профилактики»; в) третичная профилактика, «нацеленная на уровень остаточного дефекта в популяции, как следствия острых психических расстройств»<sup>29</sup>.

В 1978 году Strasser ввел четвертый уровень «изначальной профилактики» для обозначения действий, направленных на предотвращение возникновения факторов риска (факторы риска увеличивают вероятность критических событий, в то время как защитные факторы ее снижают) в общей популяции, в противоположность первичной профилактике, нацеленной на факторы риска для предотвращения болезни<sup>30</sup>. Затем Bradford Hill определил 9 критериев, которые стоит учитывать при разрешении сложного вопроса о причинности в сравнении с простой ассоциацией: силу взаимосвязи, ее стабильность в разных ситуациях, специфичность во времени между действием факторов риска и исходами,

биологический градиент, биологическую возможность, соответствие имеющимся данным, эксперименты (лабораторные и рандомизированные исследования), по аналогии со сходными классами воздействий и исходов<sup>31,32</sup>.

### Модель Gordon

Изначальная формулировка модели общественного здоровья была ориентирована на болезнь, основываясь на механистичной линейности инфекционных заболеваний и определении конкретного биологического начала. Она также игнорировала эпидемиологические данные о статистической связи между факторами риска/защитными факторами и клиническими событиями, а также о мультифакторном этиопатогенезе с длительным латентным периодом<sup>33</sup>. Более того, некоторые расстройства могут быть факторами риска для других, так что любое лечение может потенциально считаться профилактическим.

В 1983 году Gordon<sup>33</sup> рассматривал эти вопросы в контексте соматических заболеваний, оставляя термин «профилактика» для тех пациентов, которые «не страдали от какого-либо дискомфорта или инвалидности от расстройства или болезни, которая может быть предотвращена», таким образом исключая третичную профилактику и предшественники, такие как синдромы высокого риска (см. ниже). Более того, Gordon отмечал, что определения общественного здоровья для профилактики не соответствуют предлагаемым вмешательствам, по сравнению с альтернативной тройной классификацией, основанной на стоимости



| Таблица 1. Классификация подходов профилактики психических расстройств ВОЗ <sup>36</sup>  |  |
|---|--|
| Классификация профилактики относительно общественного здоровья  | Классификация профилактики по Gordon <sup>33</sup> , с изменениями Института Медицины США <sup>34</sup>  |
| <i>Первичная профилактика</i> нацелена на предотвращение начала (снижение частоты) расстройства или болезни   |  |
|   | <i>Общая профилактика</i> – те вмешательства, которые направлены на общую популяцию, которая не определялась на основе повышенного риска.  |
|   | <i>Выборочная профилактика</i> нацелена на людей или подгруппы популяции, риск развития расстройства у которых значительно выше среднего, исходя из биологических, психологических или социальных факторов.  |
|   | <i>Показанная профилактика</i> нацелена на людей с высоким риском развития расстройства, у которых выявлены минимальные, но определяемые симптомы и признаки, говорящие о психическом расстройстве, или биологические маркеры, указывающие на предрасположенность к психическим расстройствам, если такие люди при этом не попадают под критерии расстройства. |
| <i>Вторичная профилактика</i> направлена на снижение уровня начавшихся случаев расстройства или болезни в популяции (распространенность) с помощью ранней детекции и лечения диагностируемых заболеваний. |  |
| <i>Третичная профилактика</i> включает вмешательства, направленные на снижение инвалидности, улучшение реабилитации и предотвращение обострений и рецидивов болезни.                                      |  |

и пользе оказания вмешательства: а) общая профилактика, «меры, желательные для всех», включая действия общей популяции, которые, во многих случаях, «могут быть применены без профессиональных рекомендаций или помощи»; б) выборочная профилактика, «процедура, которая может быть рекомендована только тем, кто состоит в группе тех, для кого риск больше среднего; в) показанные профилактические меры, «которые могут быть рекомендованы для тех, кто при осмотре имеет фактор риска, состояние или аномалию, которая определяет их лично как находящихся в существенном риске, чтобы нуждаться в профилактическом вмешательстве»<sup>33</sup>.

Как показано на Рисунке 1, хотя целенаправленные подходы (т.е. выборочная и/или показанная профилактика) нацелены на снижение риска среди тех, кто выиграет от этого больше всего, и поэтому предоставляются только небольшой доле популяции, общие подходы нацелены на смещение профиля риска на всю популяцию.

### Модель Института Медицины США

Классификация Gordon не предназначалась для использования для психических расстройств. В 1994 году Институт Медицины США<sup>34</sup> определил, что понятие случая сложнее установить в психиатрии по сравнению с соматической медициной, и что наличие симптомов или дисфункции распространено, даже если диагностические критерии (МКБ/DSM) не соблюдены. Таким образом, профилактика была переформулирована как «снижение распространенности, частоты, рекуррентности психических расстройств, времени, проведенного с

симптомами, или факторов риска для психических расстройств, а также снижение влияния болезни, предотвращение или откладывание обострения, а также снижение влияния болезни на человека, его семью и общество»<sup>34</sup>. Институт позволил вмешательствам нацеливаться на предвестники расстройства, такие как синдром высокого риска<sup>34</sup>.

Также было признано, что хотя люди, получающие показанные профилактические вмешательства, уже могут иметь коморбидные психические расстройства, если они выбраны для вмешательства на основании наличия ранних симптомов, такое вмешательство все равно считается профилактическим<sup>34</sup>. Kessler и Price<sup>35</sup> позднее переделали концепцию первичной профилактики вторичных психических коморбидных состояний.

Институт также определил превентивный скрининг для определения риска на популяционном уровне (для общих профилактических действий, направленных, например, на бедность, насилие, отсутствие медицинской помощи) или на уровне лиц в группе высокого риска/индивидуальном уровне (для селективной профилактики, например материнской депрессии или насилия над детьми), или для установления ключевых/отличительных характеристик лиц с высоким риском (для показанной профилактики, например, ослабленных симптомов, функциональных нарушений или ранних фенотипических черт). Основные черты превентивного скрининга – это определяемые факторы риска/защитные факторы, связанные с расстройством, доступность валидизированных способов скрининга, эффективные вмешательства, нацеленные на соответствующие факторы риска и улуч-

шение исходов, хорошие рекомендации по способам помощи после скрининга, широкая доступность для популяции и динамическое внедрение процедур скрининга<sup>34</sup>.

### Модель ВОЗ

В нынешней модели ВОЗ (Таблица 1) общие, выборочные и показанные меры профилактики все включены в первичную профилактику<sup>36</sup>, а показанные подходы могут назначаться при предшествующих состояниях/состояниях высокого риска (см. ниже).

ВОЗ классифицирует психические расстройства как континуум, включающий предотвращение (сочетающее общий, выборочный и показанный подходы), лечение (вторичная профилактика и раннее или стандартное лечение) и реабилитацию (третичная профилактика и долгосрочный уход). Концептуальные границы между профилактическими «вмешательствами» (у «отдельных лиц») и «лечением» (у «пациентов»), особенно при ранней помощи<sup>37</sup>, обычно многогранны и связаны с несколькими эмпирическими, этическими и социальными аспектами.

### Профилактика психических расстройств против продвижения хорошего психического здоровья

ВОЗ широко определяет психическое здоровье как «состояние хорошего самочувствия, в котором человек понимает свои способности, может справиться с нормальным стрессом в жизни, может продуктивно и плодотворно работать и приносить новое в свое сообщество»<sup>36</sup>. Следовательно, психическое здоровье – это гораздо больше, чем просто отсутствие психических расстройств.

| <b>Таблица 2. Уровень доказательности имеющихся показанных вмешательств по профилактике (снижению частоты) психотических, биполярного и распространенных (депрессии/тревожных) психических расстройств среди молодых людей</b>   |   |   |   |
|--|---|---|---|
|  | <b>Психотические расстройства</b>   | <b>Биполярное расстройство</b>  | <b>Депрессия/тревожное расстройство</b>   |
| <b>Цель</b>  | Клинически высокий риск развития психоза (CHR-P) <sup>72***</sup>   | Состояние риска биполярного расстройства <sup>97,105*/</sup> биполярный продром <sup>103,104*</sup>   | Нет данных  |
| <b>Определение</b>   |   |   |   |
| <b>По обращению</b>  | По подозрению на риск психоза, 15% за 3 года <sup>82***</sup>   | По подозрению на риск биполярного расстройства  | Скрининг в школах, университетах и в первичной помощи <sup>115***</sup>   |
| <b>Инструменты скрининга (чувствительность, специфичность, позитивная защитная ценность, негативная защитная ценность)</b>   | Несколько, но с плохим подтверждением риска (67–100%, 39–100%, 24–100%, 58–100%) <sup>83**</sup>  | BPSS-AS-P (нет данных) <sup>103*</sup>  | Несколько, но некоторые не валидизированы (нет данных) <sup>114***</sup>  |
| <b>Длительность ослабленных симптомов</b>  | 709 дней <sup>72****</sup>  | 107,9 мес <sup>98***</sup>  | Нет данных  |
| <b>Средний возраст (SD) или спектр возрастов</b>   | 21 (3,2) года <sup>72****</sup>   | 16–23 года <sup>103,105*</sup>  | 18–25 лет <sup>113***</sup>   |
| <b>Прогноз</b>   |   |   |   |
| <b>Инструменты оценки (точность)</b>   | CAARMS <sup>287***</sup> , SIPS <sup>288***</sup> , DSM-5 APS <sup>288***</sup> (0,90 за 38 мес) <sup>74***</sup><br>Не рекомендованы за исключением клинических выборок <sup>74***</sup>               | BPSS-FP (нет данных) <sup>104*</sup> , SIBARS (0,7 за 18 мес) <sup>105*</sup><br>Использованы только в клинических выборках <sup>104,105*</sup>   | Нет данных  |
| <b>Риск перехода в расстройство</b>  | 17% в 1 год; 22% в 3 года (BLIPS>APS>GRD) <sup>88***</sup>  | 14% в 1 год <sup>289*</sup> ; 23% в 2 года <sup>105*</sup>  | Нет данных  |
| <b>Вмешательство</b>   |   |   |   |
| <b>Тип вмешательства (эффективность)</b>   | Вмешательство, основанное на нуждах, фармакотерапия, комбинированное (нет свидетельств в поддержку эффективности в предотвращении психоза или улучшении других исходов) <sup>93,94***, 72,251****</sup> | Семейная психотерапия (снижение времени выздоровления, нет эффекта на частоту биполярного расстройства) <sup>106*</sup><br>Индивидуальная психотерапия (неэффективна для аффективных симптомов) <sup>107*</sup> | Психотерапия/психообразование (сниженная выраженность депрессивных/тревожных симптомов <sup>113,115***</sup> , но не для электронного психообразования <sup>119***</sup> и не в гуманитарных условиях <sup>120***</sup> ; нет данных об эффективности относительно частоты депрессии/тревожных расстройств) <sup>113,115***</sup> |
| * – одно исследование, ** – систематический обзор, *** – метаанализ, **** – зонтичный обзор, APS – ослабленные психотические симптомы, BLPS – короткие ограниченные по времени психотические симптомы, BPSS-AS-P – Шкала Симптомов Биполярного Продрома – Укороченный Скрининг для Пациентов, BPSS-FP – Интервью о Симптомах Биполярного Продрома и Шкала для Полной Оценки, CAARMS – Полная Оценка Состояний Риска Психических Расстройств, GRD – синдром генетического риска и нарушений, SIBARS – Полуструктурированное Интервью для Состояний Риска Биполярного Расстройства, SIPS – Структурированное Интервью для Синдромов Риска Психоза. |   |   |   |

Хорошее психическое здоровье и психическое расстройство, хоть и взаимосвязаны, не находятся в одномерном континууме. Например, эмпирические данные ассоциировали индивидуальные уровни креативности и психотические и биполярные расстройства<sup>38,39</sup>, и такая ассоциация недавно была подтверждена на генетическом уровне<sup>40</sup>. С другой стороны, лица без психических расстройств не обязательно обладают хорошим психическим здоровьем. Нормально развивающиеся молодые люди могут иметь легкую реактивную тревожность или депрессию как психологически адаптивные стратегии, нацеленные на избегание вреда и уменьшение неадаптивного поведения<sup>41</sup>.

Следовательно, продвижение психического здоровья может проводиться на всех проиллюстрированных на Рисунке 2 случаях (например, от здоровых людей до лиц, имеющих хронические психические расстройства)<sup>34</sup>, и не только в пре-патологическую фазу

(т.е. во время первичной профилактики, как предлагали Leavell и Clark<sup>27</sup>). Промоция хорошего психического здоровья также может быть усилена улучшением физического здоровья, учитывая взаимосвязь между этими двумя доменами<sup>42</sup>.

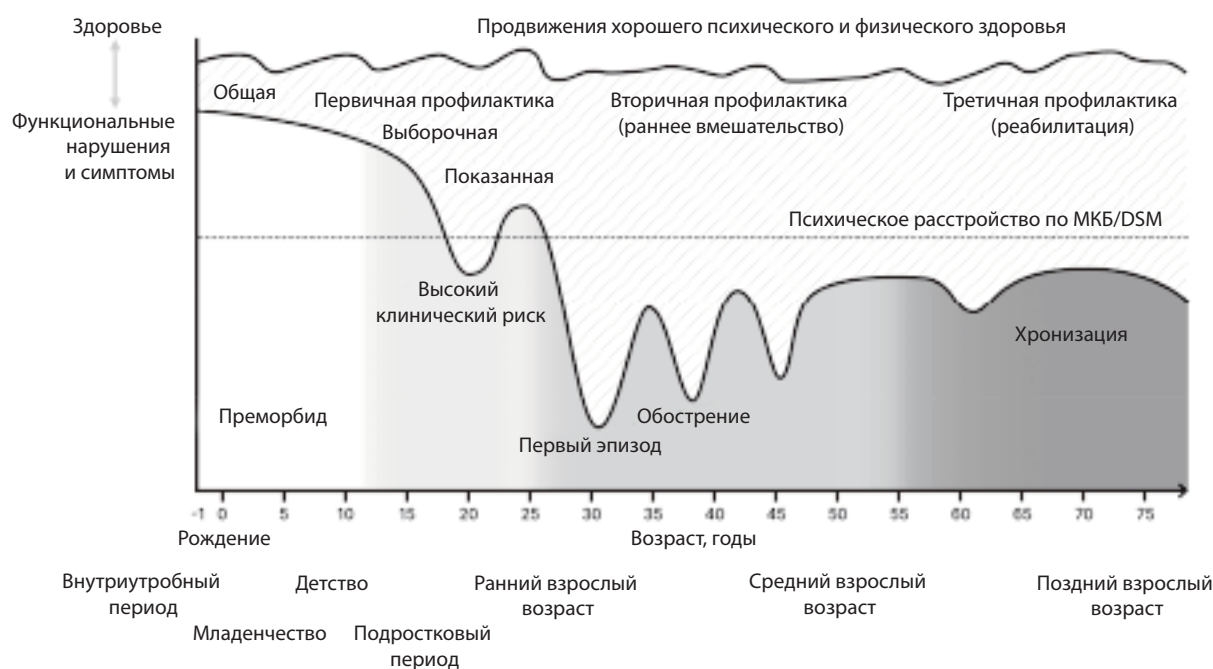
### **Профилактика психических расстройств в области нервного развития у молодых людей**

Как отмечалось Clark<sup>28</sup>, профилактика «требует знания естественной истории» расстройства. Психотические расстройства нечасто встречаются до возраста 14 лет<sup>43</sup>; их распространенность увеличивается в группе 15–35 лет и снижается после 35 лет<sup>44</sup>. Средний возраст начала для биполярного расстройства 23 года, с широким спектром (9–37 лет)<sup>45</sup>. Медиана манифестации тревожных расстройств (11 лет) ниже по сравнению с таковой для большого депрессивного расстройства (32 года)<sup>2</sup>. Спектр

возраста манифестации депрессивных расстройств обычно шире такового для большинства других расстройств<sup>46</sup>.

Согласно патофизиологии психотических расстройств, они предполагают сочетание нескольких генетических и негенетических факторов риска (и их взаимодействие), которые влияют на нервное развитие<sup>7,47,48</sup>. Ранние аномалии в изменениях взросления простираются от эктодермальной фазы до первого года после рождения (первая волна)<sup>49</sup>. Дальнейшие фазы значительных шагов в нервном развитии простираются от середины детства до 20 лет (вторая волна)<sup>47</sup>, когда риск возникновения расстройства наибольший. Сходные нейробиологические модели исследовались и для биполярного расстройства<sup>50,51</sup> и депрессии<sup>52</sup>.

Модели клинического стадирования<sup>53</sup> интегрируют эти нейробиологические и эпидемиологические находки (Рисунок 2)<sup>47</sup>. Модель клинического



**Рисунок 2.** Модель континуума нервного развития для профилактики психозов, биполярного расстройства и распространенных психических расстройств и продвижения хорошего психического и физического здоровья

стадирования для психоза наиболее четко установлена<sup>54,55</sup>, но такие же модели были разработаны для биполярного<sup>56,57,58,59</sup>, депрессивного<sup>60,61</sup> и тревожных расстройств<sup>62,63,64,65</sup>. Преморбидная фаза начинается в перинатальном периоде, часто является асимптомной и связана с сохранением функционированием (см. Рисунок 2). Накопление последующих факторов риска от детства до раннего взрослого возраста может привести к возникновению состояния высокого риска (см. Рисунок 2), которое характеризуется наличием ослабленных симптомов, которые не достигают диагностического порога для психического расстройства, но обычно связаны с некоторым уровнем функциональных нарушений. Такие ослабленные симптомы могут прогрессировать в полное психическое расстройство, продолжиться во взрослый возраст, особенно при субоптимальном лечении, приводя к обострениям и хронизации (см. Рисунок 2).

Период от пренатальной/перинатальной фазы до манифестации первого эпизода психического расстройства может отражать наиболее важное окно для профилактики<sup>7,55</sup>. Первичная профилактика (общая, выборочная и показанная) и продвижение хорошего психического (и физического) здоровья<sup>7</sup> становятся ключевыми стратегиями в это критичное окно, при условии интеграции превентивной модели в клиническую модель стадирования, учитывающую фазы нервного развития (см. Рисунок 2).

## СВИДЕТЕЛЬСТВА В ПОЛЬЗУ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ПРОДВИЖЕНИЯ ХОРОШЕГО ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СРЕДИ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ

Этот раздел рассмотрит свидетельства в поддержку показанной, выборочной и общей профилактики и продвижения психического здоровья, что отражает все возрастающую широту использования этих подходов от относительно небольших групп к более широкой популяции (Рисунок 1).

### Показанные профилактические вмешательства

Доступные данные исследований о показанных профилактических вмешательствах при психотических, биполярном и других распространенных психических расстройствах собраны в Таблице 2.

### Психоз

Показанная профилактика психоза берет начало в Австралии около 25 лет назад<sup>66</sup> и постепенно распространяется по миру, приводя к внедрению специализированных служб<sup>67</sup>, которые оказывают помощь – согласно исследованию, проведенному в 2017–2018 годах – более чем 22 000 молодых людей в Западной Европе (51,1%), Северной Америке (17,0%), Восточной Азии (17,0%), Австралии

(6,4%), Южной Америке (6,4%) и Африке (2,1%)<sup>67</sup>. Консолидация этого подхода в клинической практике повлияла на национальные<sup>68</sup> и международные<sup>69</sup> клинические рекомендации и диагностические руководства (например, синдром ослабленного психоза в DSM-570), хоть и не везде<sup>71</sup>.

Молодые (обычно 14–35 лет, средний возраст 21 год<sup>72</sup>) люди с клинически высоким риском психоза (CHR-P)<sup>73,74</sup> набирают несколько факторов риска для расстройства<sup>44,75,76</sup>, что может приводить к нескольким функциональным нарушениям<sup>77</sup> и проявлению ослабленных психотических симптомов<sup>78</sup> (которые в среднем длятся около 2 лет<sup>72</sup>). Из-за этих проблем такие люди обычно ищут помощи<sup>79</sup>, особенно если в доступе имеются специализированные клиники по CHR-P<sup>67,80,81</sup>.

Определение лиц с CHR-P несистематично и во многом основывается на обращениях, связанных с предположением риска психоза, от нескольких инстанций и идиосинкратических стратегиях создания выборки. Однако такой процесс ведет к увеличению риска среди ищущих помощь<sup>82</sup>. Несмотря на то, что было протестировано несколько инструментов скрининга для CHR-P, их валидизация пока ограничена<sup>83</sup>.

В клиниках CHR-P люди, обращающиеся за помощью, проходят полуструктурированное психометрическое обследование с валидизированными инструментами, которые предоставляют групповую оценку предикции



**Таблица 3. Уровень доказательности факторов воздействия на группы риска для соответствующих групп и доступные выборочные вмешательства для предотвращения (снижения частоты) психотических, биполярного и распространенных (депрессии/тревожных) расстройств среди молодых людей**

|   | Психотические расстройства  | Биполярное расстройство  | Депрессия/тревожные расстройства  |
|---|---|--|---|
| Воздействие на группу риска (связь с расстройством)   | <p><b>Факторы генетического риска/защитные факторы:</b><br/>Синдром делеции 22q11.2 (распространенность 10-41% 132*, риск 37% в 32 месяца<sup>135*</sup>)<br/>Потомство (RR=7,54)<sup>121*</sup><br/>Близнецы (монозиготная конкордантность 40%)<sup>123*</sup><br/>Родственники первой линии (один пробанд: OR=7,69, два пробанда: OR=11,11)<sup>127***</sup></p> <p><b>Негенетические факторы риска/защитные факторы:</b><br/>Этническая группа темнокожих жителей Карибских островов в Англии (OR=4,87)<sup>44****</sup><br/>Этническое меньшинство в областях с низкой этнической плотностью (OR=3,71)<sup>44****</sup><br/>Иммигранты во втором поколении (OR=1,68)<sup>44****</sup><br/>Ангедония как черта (OR=4,41)<sup>44****</sup><br/>Малые физические аномалии (OR=5,3)<sup>44****</sup><br/>Преморбидный IQ (OR=0,47)<sup>44****</sup><br/>Способность к идентификации по запахам (OR=0,19)<sup>44****</sup><br/>Несколько пре-/перинатальных факторов (OR= от 0,86 до 3,05)<sup>150****</sup><br/>Физическая активность (OR=0,728)<sup>235****</sup><br/>Курение (OR=1,99)<sup>235****</sup></p> <p><b>Периферические биомаркеры:</b><br/>Сниженный уровень пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>) (нет данных)<sup>147****</sup></p> | <p><b>Факторы генетического риска/защитные факторы:</b><br/>Потомство (RR=4,06)<sup>121****</sup><br/>Близнецы (монозиготная конкордантность 45%)<sup>124*</sup><br/>Родственники первой линии (один пробанд: RR=6,10, два пробанда: RR=29,1)<sup>128*</sup></p> <p><b>Негенетические факторы риска/защитные факторы:</b><br/>Синдром раздраженного кишечника (OR=2,48)<sup>144****</sup><br/>Проблемы в детстве (OR=2,861)<sup>144****</sup><br/>Физическая активность (OR=0,49)<sup>235****</sup><br/>Курение (OR=1,46)<sup>235****</sup><br/>Плохой сон (OR=1,79)<sup>235****</sup></p> <p><b>Биомаркеры периферического риска/защитные:</b><br/>Повышенные уровни кортизола при пробуждении (g=0,25)<sup>147****</sup></p> | <p><b>Факторы генетического риска/защитные факторы:</b><br/>Потомство (депрессия: RR=2,38<sup>121****</sup>, тревога: RR=1,76<sup>122****</sup>)<br/>Близнецы (монозиготная конкордантность для депрессии 46%<sup>126*</sup>, для тревоги 13-73%<sup>125*</sup>)<br/>Родственники первой линии (тревога: OR=4,1-6,1<sup>129*</sup>, депрессия: один пробанд: OR=2,14, два пробанда: OR=3,23<sup>130****</sup>)</p> <p><b>Негенетические факторы риска/защитные факторы:</b><br/>Сидячий образ жизни (RR=1,25)<sup>145****</sup><br/>Сексуальная дисфункция (OR=2,71)<sup>145****</sup><br/>4 или 5 метаболических факторов (OR=2,06)<sup>145****</sup><br/>Ожирение (OR=1,35)<sup>145****</sup><br/>Проблемы на работе (OR=1,77)<sup>145****</sup><br/>Физическое насилие в детстве (OR=1,98)<sup>145****</sup><br/>Ранняя физическая травма (OR=2,59)<sup>146****</sup><br/>Физическая активность (OR=0,837)<sup>235****</sup><br/>Курение (OR=1,73)<sup>235****</sup><br/>Здоровое питание (OR=0,77)<sup>235****</sup><br/>Плохой сон (OR=2,27)<sup>235****</sup></p> |
| Тип вмешательства (эффективность)   | <p>Скрининг семейной истории психотических расстройств (нет данных)<sup>132*</sup><br/>Скрининг беременных/женщин в послеродовом периоде на начинающуюся психопатологию (нет данных)<sup>148**</sup></p>  | <p>Психообразование молодых людей из группы риска (улучшение аффективных симптомов, но нет свидетельств эффекта для частоты биполярного расстройства)<sup>155****</sup></p>  | <p>Скрининг семейной истории депрессии и психообразование (улучшение депрессивных симптомов и снижение частоты депрессии у потомства)<sup>136****</sup><br/>Скрининг относительно послеродовой депрессии и психообразование/психотерапия (неполные данные)<sup>152****</sup><br/>Психологические вмешательства для женщин, сообщивших о насилии партнера (улучшение тревоги, но не депрессии)<sup>153****</sup><br/>Психологические/психообразование (улучшение тревожных симптомов<sup>115****</sup>, но не в качестве вмешательства в школе<sup>156****</sup> и не в гуманитарных условиях<sup>120****</sup>, нет свидетельств эффективности по предотвращению депрессии/тревожных расстройств<sup>15****</sup>)<br/>Физические упражнения у подростков из группы риска (снижение уровня депрессии<sup>157****</sup> и частоты тревоги<sup>174****</sup>)<br/>Поведенческое консультирование для предотвращения злоупотребления ПАВ среди подростков и молодых взрослых из групп риска<sup>154****</sup></p>  |
| *Одно исследование, ** – систематический обзор, *** – метаанализ, **** – зонтичный обзор, OR – отношение шансов, RR – отношение рисков. |   |  |   |

психоза (т.е. состояние риска или его отсутствие<sup>74</sup>). Такие критерии CHR-P грубо ассоциированы с началом психоза (отношение шансов, OR=9,32)<sup>44</sup> среди обращающихся за помощью (но не в общей популяции<sup>84</sup>), однако они не могут предсказать новые случаи биполярного или распространенных психических расстройств<sup>85,86</sup>.

В выборках CHR-P большинство (около 85%) лиц имеют ослабленные психотические симптомы (APS), около 10% кратковременные чисто психотические симптомы (короткие и ограниченные переходящие психотические симптомы, BLIPS), и около 5% имеют шизотипические черты или состоят в родстве с человеком, страдаю-

щим от психоза, что сочетается с функциональным снижением (генетический риск и снижение, GRD)<sup>72</sup>. Хотя большинство (68%) лиц с BLIPS также соответствуют критериям МКБ-10 для острого полиморфного психотического расстройства<sup>87</sup>, вмешательство при CHR-P должны включать не только первичную показанную профилак-

тику (для APS и GRD), но и вторичную (для BLIPS). Общий риск развития психоза (22% за 3 года) отличается среди этих трех подгрупп<sup>88</sup>.

Переход в психоз связан с клинически значимыми последствиями в жизни<sup>89</sup> и модулируется уровнем ослабленных позитивных психотических симптомов (OR=2,56) и негативных симптомов (OR=2,68), в то время как хорошее функционирование снижает этот риск (OR=0,59)<sup>44</sup>.

Показанная профилактика, внедренная в сервисах CHR-P (рекомендации NICE по проведению когнитивно-поведенческой терапии<sup>68</sup>), может снизить имеющиеся симптомы, отложить или предотвратить начало психоза, снизить длительность нелеченого психоза (вторичная профилактика)<sup>55,90</sup>. Более того, сервисы CHR-P рутинно включают вмешательство, нацеленное на восполнение психосоциальных, трудовых и семейных нужд пациентов, а также несколько инициатив в области общественного здоровья в коллаборации с общественностью (например, негосударственные организации, молодежные центры, школы, колледжи, группы верующих; финансовые, расовые/этнические, сексуальные и гендерные меньшинства) подразумевают развитие осведомленности в области самопомощи (например, снижение злоупотребления ПАВ, знакомство с техниками копинга) и продвигают хорошее психическое расстройство (например, устойчивость, хорошие привычки) и физическое здоровье<sup>72</sup>.

Более ранние метаанализы рандомизированных контролируемых исследований предполагали значительный превентивный эффект психологических вмешательств<sup>91,92</sup>. Однако последний сетевой метаанализ<sup>93</sup> не нашел свидетельств в пользу какого-либо из показанных вмешательств по сравнению друг с другом или с вмешательствами, направленными на конкретные нужды. Второй независимый попарный метаанализ группой Cochrane подтвердил эти находки, делая вывод, что «нет убедительной непредвзятой высококачественной доказательной базы», что предполагает, что никакое вмешательство не будет более эффективно по сравнению с другими действиями, включая вмешательства при конкретных нуждах<sup>94</sup> (другой недавно опубликованный метаанализ<sup>95</sup> при этом использовал более старые данные<sup>93,94</sup>).

### **Биполярное расстройство**

Показанная профилактика при биполярном расстройстве была развита, основываясь на системе CHR-P, только 15 лет назад<sup>96,97</sup>, и быстро развива-

ется<sup>98,99,100,101</sup>. При этом данные в ее поддержку отстают от таковых в поддержку CHR-P<sup>99,102</sup>.

Определение симптомов высокого риска для биполярного расстройства сложно в силу их эпизодичности, длительности и сложной природы и определения расстройства<sup>98</sup>. Лица с клинически высоким риском биполярного расстройства представлены ищущими помощи клиническими выборками<sup>97</sup> (средний возраст 16–23 года<sup>103,104,105</sup>), включая подгруппу лиц с CHR-P<sup>105</sup>, у которых имеются ослабленные биполярные черты (длящиеся в среднем 9 мес<sup>98</sup>). Методы самостоятельного скрининга были предложены, но требуют дальнейшей валидации<sup>103</sup>.

Относительно оценки, ранние проявления – такие как нарушения сна, тревога, раздражительность, циклотимные черты, маниакальные или гипоманиакальные симптомы, и депрессия – неспецифичны<sup>100</sup>. Разрабатываемые полуструктурированные опросники могут помочь в оценке подпороговых маниакальных, депрессивных или общих симптомов<sup>104</sup> для определения подгруппы высокого риска в клинических выборках: подпороговая мания, депрессия и циклотимные черты, генетический риск и циклотимные черты, подпороговый смешанный эпизод, перепады настроения<sup>105</sup>. Проспективная валидность таких инструментов ожидает проверки, несмотря на некоторые многообещающие пилотные исследования<sup>105</sup>.

Исследования вмешательств находятся на ранней стадии. Два рандомизированных контролируемых исследования, проведенные на молодых людях с генетическим риском (шизо)аффективного расстройства и со сниженными аффективными симптомами, предполагают, что потенциальная выгода семейной и когнитивно-поведенческой терапии для излечения от ослабленных симптомов есть<sup>106</sup>, но не для снижения выраженности аффективных симптомов<sup>107</sup> или предотвращения начала биполярного расстройства<sup>106</sup>.

### **Распространенные психические расстройства**

Направленные профилактические вмешательства при депрессии или тревожных расстройствах у молодых людей все еще представляют собой «слепое пятно в здравоохранении»<sup>108,109,110</sup> и гораздо менее исследованы по сравнению с выборочными/общими подходами<sup>111</sup>. Также есть некоторый перехлест с показанной профилактикой биполярного расстройства, поскольку подпороговые/чисто депрессивные эпизоды (особенно атипичные) и циклотимные черты или генетиче-

ский риск депрессии в соединении с биполярноподобными чертами уже предполагают критерии клинического риска биполярного расстройства<sup>112</sup>.

Молодые люди<sup>113</sup> с клинически высоким риском депрессии/тревожных расстройств определялись с помощью психометрического скрининга для подпороговых симптомов в школах, университетах и учреждениях первичной помощи<sup>114,115</sup>, обычно после выборочного/общего скрининга<sup>116</sup>. Однако результаты показывают, что такой скрининг не готов для широкого использования. Кроме подобных попыток, не существует установленных критериев высокого риска для молодых людей с повышенным риском депрессии (без черт риска биполярного расстройства) или тревожных расстройств и для оценки исходов.

Ранние метаанализы, которые не ориентировались на молодых людей, показали, что показанные психологические вмешательства, обычно основанные на когнитивно-поведенческой терапии, могут снизить частоту депрессии<sup>114,117</sup>, и что такие вмешательства могут с тем же успехом применяться для взрослых среднего возраста<sup>118</sup>. Однако наиболее недавний метаанализ, также направленный на молодых людей с базовыми подпороговыми чертами депрессии (вместе с выборочными/общими подходами), показал, что никакие из перечисленных исследований психологических вмешательств не измеряли частоту депрессии как исхода<sup>113</sup>. Другой недавний метаанализ подтвердил, что не существует свидетельств в пользу цифрового психообразования по сравнению с отсутствием вмешательства для снижения частоты депрессии у молодых людей<sup>119</sup>.

Анализы метарегрессии показали, что психологические/психобразовательные вмешательства могут быть эффективны для снижения выраженности некоторых тревожных симптомов у молодых людей, но вывод о профилактике тревожных расстройств делать нельзя<sup>115</sup>. Метаанализ показал, что показанные психологические/социальные вмешательства неэффективны для предотвращения тревоги/депрессии у молодых людей, проживающих в странах с низким и средним уровнем дохода и находящихся в состоянии гуманитарного кризиса<sup>120</sup>.

### **Выборочные профилактические вмешательства**

Выборочные профилактические вмешательства на преморбидном уровне психотических, биполярного и распространенных психических расстройств (объединенные в Таблице 3)

| <b>Таблица 4. Уровни доказательности популяционных воздействий и доступные общие вмешательства для предотвращения (снижения частоты) психотических, биполярного и распространенных (депрессии/тревожных) расстройств среди молодых людей</b> |  |   |  |
|--|--|---|--|
|  | <b>Психотические расстройства</b>  | <b>Биполярное расстройство</b>  | <b>Депрессия/тревожные расстройства</b>  |
| Воздействие на популяционном уровне (связь с расстройством)  | <b>Суррогатные маркеры:</b><br>психотический опыт (риск психоза 0,5–1 за год) <sup>290***</sup><br><b>Биомаркеры нервного развития</b><br>(нет данных) <sup>164,165,167*</sup>   | <b>Суррогатные маркеры:</b><br>К6/10 (нет данных) <sup>163*</sup>   | <b>Суррогатные маркеры:</b><br>К6/10 (нет данных) <sup>163*</sup>  |
|  | Социальные детерминанты психических расстройств (нет данных) <sup>173****</sup><br>Демографические (разнообразие сообществ, плотность популяции, продолжительность жизни, выживание)<br>Экономические (экономические рецессии, экономическое неравенство, макроэкономическая политика)<br>Локальной инфраструктуры (инфраструктура, отсутствие сформированного соседского сообщества, обустроенная окружающая среда)<br>События в окружающей среде (природные/промышленные катастрофы, войны или конфликты, изменение климата, вынужденная миграция)<br>Социальные/культурные (общественный социальный капитал, социальная стабильность, культура) |   |  |
| Тип вмешательства (эффективность)  | Скрининг на предмет психотического опыта (нет данных) <sup>161*</sup><br>Перинатальный фосфатидилхолин (модулированные биомаркеры неонатального развития мозга <sup>164*</sup> ; меньше проблем со вниманием и меньше социальной отстраненности <sup>165*</sup> ; перинатальная фолиевая кислота (улучшенное исполнительское функционирование) <sup>167*</sup> ; витамин Д, полиненасыщенные жирные кислоты (неполные данные) <sup>166**</sup>   | Скрининг на предмет биполярного опыта (нет данных) <sup>163*</sup><br>Психообразование молодых людей (улучшение аффективных симптомов, но нет данных об эффективности на частоту биполярного расстройства) <sup>155****</sup> | Скрининг на предмет депрессивных/тревожных симптомов (нет данных) <sup>163*</sup><br>Психологическое/психообразовательное вмешательство (улучшение тревожных симптомов <sup>115***</sup> , но не в качестве школьного вмешательства <sup>156***</sup> и не в гуманитарных условиях <sup>120***</sup> ; нет данных по предотвращению депрессии/тревожных расстройств <sup>115****</sup> )<br>Стратегии общественного здоровья, применяемые в школе (улучшение симптомов депрессии) <sup>171*</sup><br>Физические упражнения (снижение частоты тревожных расстройств) <sup>174****</sup> |
|  | Снижение гендерного насилия, плохого обращения с детьми, расовой дискриминации и ксенофобии; базовые гарантии доходов и улучшение рабочих условий; безопасные районы для жизни; снижение насилия; ранний ответ на события в окружающей среде; действия по защите экосистем, находящихся в опасности; улучшение образования (нет данных) <sup>173****</sup><br>Поведенческое консультирование для предотвращения злоупотребления ПАВ среди подростков и молодых взрослых (нет свидетельств эффективности) <sup>154****</sup>  |   |  |
| *Одно исследование, ** – систематический обзор, *** – метаанализ, **** – зонтичный обзор, К6/10 – 6- или 10-балльная Шкала Дистресса Кесслера  |  |   |  |

требуют скрининга и снижения подверженности идентифицируемым вредным факторам в группах риска до появления симптомов и начала обращений за помощью<sup>76</sup>.

Такой подход потребовал бы крепких знаний об этиопатогенезе и связи между конкретными генетическими и негенетическими факторами риска и распространенностью упомянутых расстройств. Однако знания, полностью описывающие патофизиологию расстройств, мало распространены в психиатрии, и ни один фактор риска не соответствует полностью критериям Bradford Hill, и поэтому современные диагностические руководства упоминают психические синдромы (т.е. расстройства), а не патофизиологические процессы (т.е. болезни).

### Генетические факторы

Было найдено множество генетических вариантов, модулирующих риск психотических, биполярного и распространенных психических расстройств, но практически у всех из них значение для селективного скрининга незначительно или неопределено. Были разработаны баллы полигенного риска для преодоления подобных ограничений с помощью анализа генов

en masse<sup>48</sup>, но доля вариации, которую такой метод может объяснить, все равно незначительна, чтобы внедрять их в селективную профилактику, к тому же подобные методы не имеют определенных нейробиологических мишеней.

Например, дети пациентов, страдающих психозами, биполярным расстройством или депрессией, имеют повышенный риск развития этих расстройств (32% к взрослому возрасту)<sup>121,122</sup>. Монозиготные близнецы<sup>123,124,125,126</sup> и родственники первого порядка (в зависимости от количества пробандов)<sup>127,128,129,130</sup> также имеют повышенный риск развития таких расстройств. Однако только 17,4% связи между семейной историей психоза и расстройством опосредована моделью балла полигенного риска<sup>131</sup>. Единственный молекулярный фактор психоза, способный оказывать превентивное действие, это синдром делеции 22q11.2, который характеризуется высокой вероятностью шизофрении (распространенность от 10% у подростков до 41% у молодых взрослых)<sup>132</sup>.

В целом подверженность в семьях (в том числе из-за синдрома делеции 22q11.2) отражает наиболее легко внедряемую цель для вмешательств превентивного скрининга в здравоохранении<sup>133</sup>. Она более определена

для психоза<sup>134</sup>, но получает применение и при биполярном расстройстве. Одно из возможных вмешательств – мониторинг и психометрическая оценка CHR-P/риска биполярного расстройства, когда развиваются симптомы функциональных нарушений<sup>135</sup>.

Ассоциированная с этим профилактическая возможность, однако, ограничена: хотя метаанализ показал, что превентивные психообразовательные вмешательства могут оказывать небольшой эффект на снижение выраженности и частоты депрессий у потомков пациентов<sup>136</sup>, профилактическая эффективность других психосоциальных вмешательств у молодых людей с семейным риском психотических<sup>137</sup>, биполярного<sup>138</sup> и тревожных расстройств неизвестна.

### Негенетические факторы

Сходным образом, негенетические факторы еще не подходят для селективного скрининга<sup>139,140</sup>. Такая ситуация во многом обусловлена сложностью психики в целом<sup>141</sup>, и конфликтующие исследования имеют несколько общих проблем, таких как гетерогенность, излишняя достоверность, выборочное докладывание статистически значимых (т.н. «положительных») результатов и отсутствие



внимания к нескольким ковариантам<sup>142,143</sup>. В Таблице 3 перечислены негенетические факторы, вместе с их метааналитической силой связи (согласно с общепринятыми критериями классификации доказательств) с психотическими<sup>44</sup>, биполярным<sup>144</sup>, депрессивным<sup>145</sup> и тревожными<sup>146</sup> расстройствами.

Среди 733 316 измерений для 162 различных биомаркеров для психоза, биполярного расстройства и депрессии, только 2 оказались достоверно связаны с этими расстройствами<sup>147</sup> (см. Таблицу 3). Исследования, изучающие биомаркеры воспаления с использованием противовоспалительной терапии, например, аспирином<sup>148</sup>, или нацеленные на отдельные нутриенты, такие как витамин D<sup>149</sup> для предотвращения депрессии, оказались неэффективными, по крайней мере среди взрослых, снижая надежды на эффективность у молодежи<sup>133</sup>.

Среди факторов риска и защитных факторов, перечисленных в Таблице 3 (их отличие от биомаркеров смутное ввиду отсутствия ясных биохимических данных), большинство оказывает свое влияние до 25 лет, и некоторые могут быть модифицированы у групп риска. Например, свидетельства о нескольких перинатальных факторах риска проложили путь для скрининга женщин в эти периоды на проявляющуюся психопатологию для детекции возможного риска психоза или послеродовой депрессии<sup>150,151</sup>. Однако риск может быть недостаточно высок для клинической используемости вмешательств. Более того, метаанализ, рассматривающий психологические/психообразовательные профилактические селективные вмешательства (вместе с общими и показанными) для предотвращения послеродовой депрессии у беременных женщин и женщин в послеродовом периоде<sup>151</sup>, показал значимые сомнения в их стоимостно-эффективности<sup>152</sup>.

Женщины, которые признавались в недавней жестокости полового партнера, представляют собой группу риска. Метаанализ показал, что селективные психологические вмешательства могут снизить тревогу у них (но не депрессию) даже в странах с низким и средним уровнями дохода<sup>153</sup>.

Другой потенциально модифицируемый фактор риска, на который возможно повлиять при риске психотических, биполярного и распространенных психических расстройств, – начало использования немедицинских препаратов среди подростков и молодых взрослых. Однако недавний метаанализ, выполненный US Preventive Service Task Force, не нашел свидетельств в пользу селективного (а так-

же популяционного/общего) поведенческого консультирования<sup>154</sup>.

Селективные психологические/социальные вмешательства неэффективны для предотвращения тревоги/депрессии в гуманитарных условиях<sup>120</sup>, и имеется очень мало профилактических исследований других подгрупп риска, таких как расовые/этнические, сексуальные и гендерные меньшинства.

Селективные подходы также были протестированы в различных подгруппах молодых людей с риском развития расстройств. Недавний метаанализ рассматривал эффективность селективных (вместе с общими) вмешательств у молодых людей (в разной обстановке), и обнаружил, что психообразование может быть наиболее эффективным превентивным вмешательством для улучшения аффективных симптомов ( $g$  Хеджеса,  $g=0,6$ ), но для распространенности расстройств на строения эффективности не было<sup>155</sup>. Другой метарегиональный анализ показал, что селективные (а также общие) психологические/психообразовательные вмешательства, предоставляемые в различной обстановке (например, общественные школы и колледжи, клиники первичной помощи), могут быть эффективны для снижения симптомов тревоги у молодых людей, хотя исследования были неоднородны относительно профилактики депрессий/тревожных расстройств<sup>155</sup>. Недавний метаанализ чувствительности (сетей) показал, что у нас мало данных, что селективные (и общие/показанные) школьные образовательные вмешательства эффективны для профилактики распространенных психических расстройств у молодых людей<sup>156</sup>.

Важно, что недавний зонтичный обзор задокументировал, что вмешательство с упражнениями может быть эффективно для снижения депрессивных симптомов в популяциях молодых людей с риском<sup>157</sup>. Однако даже возможная польза на уровне симптомов может быть из-за селективных сообщений и других предубеждений для того, что часто является субъективными исходами в немаскированных исследованиях.

### **Общие профилактические вмешательства**

Как показано на Рисунке 1, общие профилактические стратегии (обобщенные в Таблице 4) теоретически могут позволить снизить частоту/вес психозов, биполярного и распространенных психических расстройств на популяционном уровне у молодых людей, что приведет к широким обще-

ственным успехам по сравнению с селективными/показанными мерами.

Общие стратегии могут принимать форму безопасных вмешательств, которые: а) снижают уровень популяционных факторов риска (большинство групповых факторов представлены в Таблице 3, и они могут быть, в целом, рассмотрены и для популяционных вмешательств) и/или б) повышают уровень популяционных защитных факторов. При этом патофизиологические знания ограничены, и недостаточно методов для радикального доступа к эффективности подобных вмешательств.

Сходно с наблюдениями Gordon, психотические и биполярное расстройства характеризуются низкой частотой и длительным латентным периодом между воздействием факторов и манифестацией расстройств (второй пункт также применим к распространенным психическим расстройствам). Демонстрация влияния на частоту этих расстройств могла бы, если окажется возможной, оказаться длительной и дорогой<sup>158</sup>.

### **Снижение подверженности факторам риска на уровне популяции**

Возможный путь для снижения подверженности факторам риска – использование суррогатных популяционных маркеров для предсказания эффекта общих вмешательств на частоту расстройств, причем таких маркеров, которые удобно использовать. Например, «психотический опыт»<sup>159</sup> относительно распространен в популяции (около 8% у молодых взрослых в возрасте 24 лет)<sup>160</sup> и может быть измерен с использованием самостоятельно заполняемых опросников (например, Продромный Опросник, Prodromal Questionnaire, PQ)<sup>161</sup>. Такие в целом переходные подпороговые манифестации не стоит путать с клиническими психотическими симптомами (см. ниже)<sup>162</sup>, но они могут отражать потенциальный суррогатный маркер риска психоза (риск психоза 0,5–1% в год)<sup>160</sup>. Другие самостоятельно заполняемые опросники, такие как Шкала Психологического Дистресса Кесслера (6 из 10 вопросов, К6/10)<sup>163</sup>, теоретически также могут использоваться как суррогатный маркер для биполярного, депрессивного и тревожных расстройств. Однако на данный момент с такими маркерами не связана никакая либо превентивная эффективность.

Сходным образом, суррогатные биомаркеры нервного развития использовались для тестирования количества получаемого с пищей фосфатидилхолина у беременных женщин<sup>164</sup>.

Фосфатидилхолин – агонист альфа-7 никотиновых рецепторов, которые участвуют в окончательном созревании ГАМКергических ингибиторных синапсов перед рождением, а те, в свою очередь, участвуют в развитии шизофрении<sup>164</sup>. Первое рандомизированное контролируемое исследование подтвердило эффект перинатального фосфатидилхолина на электрофизиологические показатели развития плода. Последующее исследование показало, что в 40 мес фосфатидилхолин так влиял на биомаркеры, что у ребенка меньше проявлялись проблемы с вниманием и меньше было социального отдаления, что таким образом снижало риск психоза<sup>165</sup>.

Другое вмешательство в диету подразумевало использование фолиевой кислоты при беременности (фолат важен в нейрогенезе, клеточном росте и пролиферации, и метилизации), что стало одним из важнейших открытий в общественном развитии в недавнее время<sup>166</sup>. Рандомизированное контролируемое исследование показало, что снижение фолатов может улучшить нейрокognитивные биомаркеры у детей 8,5 лет и старше<sup>167</sup>. Другие компоненты, используемые при беременности (витамин D<sup>168</sup>, полиненасыщенные жирные кислоты<sup>166</sup>), предлагались для рассмотрения, но о них не проводилось рандомизированных контролируемых исследований, и заключения в целом не позволяют делать выводы<sup>166</sup>.

Некоторые другие добавки позволяли предполагать их эффективность для экспериментальных биомаркеров нервного развития (например, неонатальный N-ацетилцистеин<sup>62</sup>, сульфорафан<sup>169</sup>, модуляция микробиоты<sup>170</sup>), и сейчас они исследуются для людей (не перечислены в Таблице 3). Однако такие суррогатные биомаркеры еще не были достаточно валидизированы, и поэтому неизвестно, предоставили ли бы они что-то для профилактики. Более того, важно наличие полностью зарегистрированных протоколов, включающих детали того, какие биомаркеры и как должны регистрироваться и как они будут анализироваться. Большое количество маркеров и вариантов анализа ведет к ситуациям, когда спорные «положительные» результаты с большей вероятностью будут публиковаться.

Кроме суррогатных маркеров, часто исследуются общие психообразовательные и психологические вмешательства<sup>115,155,156</sup> (ослепление с помощью селективных вмешательств, см. Таблицу 3) для молодых людей. Психологические вмешательства могут улучшать аффективные симптомы<sup>155</sup>, в то время как психотерапия/психообразование могут улучшать некоторые

тревожные симптомы<sup>115</sup> (но не в качестве школьного образовательного вмешательства<sup>156</sup>). Влияющие на климат в школе в целом мультикомпонентные вмешательства (в отличие от изменяющих поведение отдельных людей) могут улучшать депрессивные симптомы (и исходы для физического развития)<sup>171,172</sup>. Однако не существует данных о том, что они могут влиять на частоту депрессивных/тревожных расстройств<sup>115</sup>. Как было указано выше, общие вмешательства не были эффективны для предотвращения злоупотребления ПАВ в общей популяции подростков<sup>154</sup> и молодых взрослых, или для предотвращения распространенных психических расстройств в гуманитарных условиях<sup>120</sup>.

На данный момент наиболее распространенное популяционное вмешательство включает социальные детерминанты психических расстройств, которые стали ключевыми для профилактики в общественном здоровье. Большое зонтичное исследование-обзор суммировало 300 (в основном описательных) публикаций по социальным детерминантам психических, биполярного и распространенных психических расстройств, и эмпирически связало их с Целями Устойчивого развития, предложенными ООН в 2015 году (демографический, экономический, общественный, социальный, культурный разделы и раздел окружающей среды)<sup>173</sup>. Например, имеются сильные доказательства того, что негативные социальные и экономические обстоятельства – включая бедность, неравенство в доходах, межличностную и коллективную жестокость и вынужденную миграцию – ключевые детерминанты риска психических расстройств<sup>173</sup>.

Зонтичный обзор показал несколько вмешательств, которые лежат между общими, примордиальными подходами и продвижением и потенциально способны привести к большой пользе для молодых людей: снижению гендерной жестокости, плохому обращению с детьми, расовой дискриминации и ксенофобии, обеспечивая базовый гарантированный доход и улучшая трудоустройство, безопасные районы для жизни, снижая жестокость, предоставляя ранний ответ на события в окружении, включая воздействие на неустойчивые экосистемы, и улучшая образование<sup>173</sup>. Однако обзор подчеркивал, что будущие исследования должны демонстрировать прямой эффект таких вмешательств на психические, биполярное и распространенные психические расстройства, более того, множество вопросов остаются еще не решенными<sup>173</sup>.

## Увеличивая воздействие популяционных защитных факторов

На данный момент свидетельства ограничены промоцией хорошего психического здоровья (рассмотрено ниже). Другие подходы фокусировались на общих физических упражнениях среди молодых людей, для улучшения устойчивости и облегчения сопутствующего веса физического здоровья. Недавний зонтичный обзор показал, что вмешательство с упражнениями может быть эффективно для снижения частоты тревоги в общей популяции молодых людей<sup>174</sup>. Общие вмешательства с упражнениями также предлагались для психотических<sup>175</sup> и биполярного<sup>176</sup> расстройств. Вмешательства, продвигающие здоровый образ жизни, находятся в процессе разработки (см. ниже). Однако еще нет свидетельств, показывающих, что такие вмешательства могут предотвращать психотические, биполярное и распространенные психические расстройства (см. ниже).

## Продвижение хорошего психического здоровья

Продвижение хорошего психического здоровья (не включено в Таблицу 2, 3 или 4) было менее исследовано, чем профилактика психических расстройств, и основная причина этого – фрагментированность рационализации исходов<sup>41</sup>. Также продвижение хорошего психического здоровья как система крайне чувствительно к разным системам, культурам и клиническим практикам, ценности в которых отличаются. Однако основные разделы хорошего психического здоровья уже были предложены<sup>177</sup>, включая грамотность в области психического здоровья, отношение к психическим расстройствам, самооценку и ценности, когнитивные навыки, академическую/рабочую успеваемость, эмоции, поведение, стратегии самоконтроля, социальные навыки, семью и значимые отношения, физическое и сексуальное здоровье, смысл жизни и ее качество<sup>41</sup>.

Стабильность и уровень возможных вмешательств по продвижению хорошего психического здоровья среди молодых людей так же разрознены и конфликтуют между собой. Они включают психообразование (включая таковое для родителей)<sup>178,179</sup>, психотерапию<sup>180,181</sup> и, реже, физиотерапию<sup>182</sup>, терапию с животными<sup>183</sup> или арттерапию<sup>184</sup>.

Метаанализ эффективности таких вмешательств нацелен на продвижение хорошего психического здоровья сре-

ди молодых людей, не имеющих симптомов психических расстройств<sup>185</sup>. По сравнению с контрольной группой, доступные вмешательства улучшали грамотность в сфере психического здоровья ( $g$  Хеджеса,  $g=0,685$ ), эмоции ( $g=0,541$ ), самооценку и ценности ( $g=0,490$ ), качество жизни ( $g=0,457$ ), когнитивные навыки ( $g=0,428$ ), социальные навыки ( $g=0,371$ ), физическое здоровье ( $g=0,285$ ), сексуальное здоровье ( $g=0,257$ ), академическую/рабочую успешность ( $g=0,211$ ) и отношение к психическим расстройствам ( $g=0,177$ )<sup>185</sup>. Другой недавний зонтичный обзор показал, что позитивная психология может увеличить субъективное хорошее самочувствие<sup>186</sup>. Несмотря на то, что некоторые вмешательства могут быть эффективны, свидетельства были среднего качества, и неизвестно, влияют ли такие вмешательства на последующие риски психотических, биполярного и распространенных психических расстройств.

## БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЯ

В этом разделе мы соединим концепции с данными и предложим десять основных путей, по которым может развиваться наука и практика в области предупреждения психотических, биполярного и распространенных психических расстройств у молодых людей.

### Общая или показанная? Интегрируя профилактические модели

В последнее время разворачивается спор, в котором противопоставляются общие и показанные подходы в профилактике психических расстройств среди молодых людей. Некоторые авторы<sup>187</sup> разделяют ученых на сторонников<sup>188,189,190</sup>, противников<sup>191,192,193</sup> и неопределившихся<sup>194</sup> относительно показанных вмешательств. Частый аргумент против показанных вмешательств заключается в том, что направленные вмешательства, применяемые в клиниках CHR-P, могут быть заменены на общие, направленные, например, на снижение употребления каннабиса (фактор окружающей среды, который является фактором риска психоза) среди молодых людей<sup>195</sup>. Похожая критика имеется и для показанной профилактики состояний высокого риска биполярного расстройства<sup>196,197</sup>. Глобальный аргумент этой же стороны в том, что показанные вмешательства – это «парадокс профилактики»<sup>187</sup>, так как они приносят пользу только небольшому количеству людей<sup>198</sup>.

То, что клиники CHR-P сейчас могут выделить лишь небольшую часть людей с риском развития психоза в будущем<sup>199</sup> (также сервисы раннего вмешательства определяют только половину первых психозов<sup>200</sup>), но уже разрабатываются вмешательства, позволяющие повысить эту долю<sup>198,201</sup>. Надо заметить, что такой аргумент не замечает важного момента, отмеченного нами на Рисунке 1: направленные подходы по умолчанию предназначены для «верхушки айсберга» в популяции, и поэтому являются дополняющими, а не исключают общих подходов. Более того, широкое распространение подходов по снижению употребления каннабиса носит только теоретическое обоснование, поскольку такие подходы эмпирически не были эффективны для детей, подростков и молодых взрослых<sup>154</sup>.

Дальнейшие исследования и клиническая практика должны лучше включать модель континуума профилактической психиатрии, показанную на Рисунке 2, которая объединяет общие, селективные и направленные подходы, чтобы синергично и комплементарно максимизировать их эффективность у молодых людей, а в дальнейшем во всем спектре возрастов. Например, вмешательства, применяемые в школе, по предотвращению тревоги и депрессии у детей и молодых людей считаются многоуровневыми, системными вмешательствами<sup>156</sup>, которые включают различные модальности. Другой пример касается поиска эффективных инициатив по предотвращению суицидов среди молодых людей, где ни одна стратегия пока не превосходит остальные, и рекомендованы комбинации индивидуальных и популяционных практик<sup>202</sup>. Еще один пример – внедрение пошаговой или последовательной модели оценки риска психоза или биполярного расстройства (направленная профилактика) после общего скрининга с помощью самозаполняемых инструментов (например, PQ, K6/10)<sup>203</sup>, и улучшение общественных подходов, уже частично внедряемых сервисами CHR-P в локальных сообществах. Доступные метаанализы показывают, что направленный и общий подходы, будучи соединенными, помогают предотвратить послеродовую депрессию<sup>152</sup> и тревогу<sup>115</sup> среди молодых людей.

В соответствии с этими аргументами, комиссия по глобальному психическому здоровью Lancet объявила о создании общей всемирной инициативы в превентивной психиатрии, которая объединяет общие и показанные подходы<sup>173</sup>. Однако, если отдельные вмешательства не будут эффективны, еще неясно, как именно их комбинация может быть оптимально полезной.

## Улучшая многосторонние, трансдиагностические знания с разных точек зрения

Как было отмечено Leavell и Clark<sup>27</sup>, необходимы обширные знания в области генетики, окружающей среды и эпидемиологии, чтобы на их основании создавать доказательные профилактические подходы. Мы продемонстрировали, что такие знания сейчас ограничены, и необходимы некоторые улучшения.

На данный момент негенетические факторы в основном измерялись в одномоментных анализах, которые не могут быть проконтролированы на предмет внутренних связей. Необходимы дальнейшие эпидемиологические исследования для улучшения баллов полигенного риска и его предсказания нескольких негенетических влияний у одного и того же человека с использованием множественного балла риска из окружающей среды (например, балл поли-риска психоза, PPS), которые недавно были разработаны<sup>204</sup>, и исследования их взаимодействий с образом жизни (см. ниже).

Окружающая среда может быть измерена с помощью информационных технологий (например, электронных медицинских записей, мобильных приложений)<sup>205</sup>, но в таком случае становится трудно получать большие объемы измерений: например, ошибка измерения, недостающие данные и предубеждение выборки могут становиться более заметны, и операционные определения факторов окружающей среды могут отличаться между наборами данных. Общая гармонизация должна снизить эти препятствия и интегрировать баллы полигенного и множественного риска из окружающей среды для лучшего картирования сложной патофизиологии психотических, биполярного или распространенных психических расстройств.

Другая область для будущих исследований – определение защитных факторов и факторов устойчивости. На данный момент сконцентрированная на болезни модель исследований мешает изучению факторов устойчивости, которые позволяют предсказывать благоприятные исходы (и, следовательно, поэтому не могут быть определены лишь как противоположность факторов риска). Общее определение благоприятных исходов также должно быть разработано, в частности относительно продвижения хорошего психического здоровья, что сейчас относительно разобщено. Например, в поле CHR-P фокус внимания сейчас смещается на хорошие исходы кроме начала психоза (например, функциональный статус, ремиссия,



качество жизни<sup>206</sup>). Важно, что такие исходы имеют трансдиагностический потенциал для связи показателей в психотических, биполярном и распространенных психических расстройствах (а также в соматических расстройствах), что существенно, чтобы называть их профилактическими (общими/селективными/направленными) и выделять на них средства. Например, социальное функционирование – общий домен для шизофрении, депрессии и нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера<sup>207</sup>.

Трансдиагностические подходы могут дополнять нынешнюю психиатрическую нозографию<sup>208</sup>, которая заметно ограничена, особенно для молодых людей<sup>209,210</sup>, путем интегрирования моделей стадирования и оптимизации превентивных усилий. Тем не менее сейчас трансдиагностические подходы ограничены несколькими методологическими нюансами, которые должны быть развеяны будущими исследованиями.

Во-первых, часто встречаются неточности в сообщении результатов (например, определение “золотого стандарта” диагнозов DSM/MKB, мер исходов и типов трансдиагностических подходов) и низкое качество исследований, причем очень малое количество находок проходит наружную репликацию<sup>211</sup>. Будущие исследования могут использовать рекомендации TRANSD, которые могут помочь в сообщении трансдиагностических исследований<sup>212</sup>. Во-вторых, хотя при психотических, биполярном и распространенных психических расстройствах есть и множество исходов (сходные этиологические причины могут приводить к различным психическим расстройствам) и общность исходов (разные причины могут приводить к одному и тому же расстройству), наши знания о защитных факторах и факторах риска ограничены (Таблица 3). Вторые ограничены в основном социальными детерминантами психических расстройств, проблемами в детстве и семейной подверженностью (и проблемами физического здоровья/здорового образа жизни, описанными ниже). Например, риск аффективных расстройств значительно увеличивается среди детей пациентов с шизофренией (RR=1,62), в то время как риск шизофрении значительно увеличивается у детей пациентов с биполярным расстройством (RR=6,42)<sup>121</sup>. Однако имеются и свидетельства диагностической специфичности: исследования по реклассификации с помощью машинного обучения показали отличия между шизофренией и расстройствами настроения<sup>213</sup>; требования по

лечению также отличаются<sup>55</sup>. Сходным образом, хотя раннее нейрокогнитивное функционирование было предложено как многообещающий трансдиагностический биомаркер<sup>214</sup>, некоторые исследования предполагают, что он более специфичен для психозов, чем для распространенных психических расстройств<sup>215</sup>.

Не существует достоверных сведений в поддержку строго трансдиагностических биомаркеров<sup>147</sup>. Свидетельства в пользу клинической трансдиагностической модели стадирования, которая объединяет психотические, биполярное и распространенные психические расстройства<sup>216,217</sup>, также ограничены несколькими исследованиями<sup>218</sup> с малой эмпирической валидацией<sup>219</sup>. Также имеются вопросы о естественном течении биполярного<sup>220</sup> и депрессивных<sup>221</sup> расстройств, которое не обязательно строго соответствует моделям клинического стадирования. Однако дальнейшие исследования в этом поле еще ожидаются. Например, стабильно сниженная толщина неокортекса, как было недавно показано, является общей для психотических и распространенных психических расстройств, что отражает потенциальный трансдиагностический маркер общей психопатологии (222-т.н. фактор «р»). Таким образом, общая профилактика всех этих психических расстройств теоретически может иметь общие черты.

### **Синегричное предотвращение распространенных и редких психических расстройств**

Разработанные трансдиагностические профилактические подходы могут помочь в профилактике более распространенных психических или биполярных расстройств, частота которых могла, хоть и не везде<sup>223</sup>, уже постепенно снижаться<sup>198</sup>. Необходимо отметить, что мнение, что психотические симптомы не редки, и даже довольно часты среди молодых людей, происходит из-за тривиализации и операционализации их значимости, что приводит к их неспецифичности<sup>224</sup>. Суррогатные маркеры, такие как психотический опыт, часто путают с состояниями APS и CHR-P<sup>225</sup> (без объяснения того, что делает симптом действительно «психотическим»<sup>225</sup>). В отличие от самостоятельного оцениваемого психотического опыта и опытного клинициста, способного отличить патологические феномены от непатологических<sup>226</sup>, они и не распространены, и не непрерывно разделены в общей популяции, включая лишь 0,3% лиц<sup>227</sup>.

В целом 66% случаев клинических психозов в популяции связано с предшествующими расстройствами настроения<sup>187</sup>. Это открытие не ново: феноменологическая модель клинических стадий психоза Conrad<sup>228</sup> упоминала раннюю дисрегуляцию настроения как подлежащую базовую черту. В то же время значительная часть (37%) популяционной частоты психоза объясняется лицами из группы CHR-P вне зависимости от расстройств настроения<sup>187</sup>. Большинство лиц из группы CHR-P имеют коморбидные непсихотические психические расстройства (которые не увеличивают риск психоза сами по себе, но могут оставаться со временем<sup>229</sup>), в основном с распространенными психическими расстройствами: 41% с депрессивными расстройствами и 15% с тревожными расстройствами<sup>72,230</sup>. Эти данные показывают, что состояние CHR-P уже частично трансдиагностическое (некоторые случаи психозов могут возникать вне его<sup>198</sup>), и потенциально отражает психотические дименсии, возникающие из тревожных или депрессивных расстройств.

Эти факты могут помочь дальнейшим вариантам превентивных сервисов. Традиционные службы в области охраны психического здоровья обычно не предназначены для детекции и предотвращения начала психоза с тревожных или депрессивных симптомов, согласно некоторым авторам<sup>195,231</sup>. Молодые люди с риском психоза или биполярного расстройства часто демонстрируют размытые и неспецифические симптомы, которые слишком слабо выражены для того, чтобы соответствовать критериям попадания в психиатрическую службу. Альтернативным подходом может быть улучшение трансдиагностического потенциала уже имеющихся сервисов, введение детекции проявляющихся биполярных или депрессивных (и тревожных) симптомов и лучшей интеграция их в первичную практику для предотвращения нагрузки на физическое здоровье<sup>3</sup>. Такие инициативы постепенно появляются<sup>232</sup>.

Более того, основанная на нуждах поддержка и кампании в области общественного здоровья, рутинно предлагаемые сервисами CHR-P, могут быть расширены для лучшего соотношения с социальными детерминантами психотических и распространенных психических расстройств на популяционном уровне<sup>233</sup>. Сервисы CHR-P также представляют из себя успешную основу для переходных психиатрических сервисов<sup>232</sup> и применения исследований в области охраны психического здоровья на практике, которые полностью адаптированы для подро-



сткового возраста и молодых взрослых<sup>67</sup>. Это позволяет преодолеть традиционное разделение педиатрических-взрослых сервисов в практических исследованиях в здравоохранении, при котором сервисы для подростков и молодых взрослых предназначены для возраста 15 или 18 лет (т.н. переходного периода), когда молодые люди наиболее подвержены психическим расстройствам. Такая двойная система клинических исследований немного не соответствует периодам развития (психопатология и взросление мозга не имеют таких четких разделений на периоды подросткового возраста и ранний взрослый), что приводит к неспособности перехода молодых людей между этапами и их потере для системы.

Чтобы превзойти эти трудности, сейчас продвигается идея более широких дружественных молодежи служб охраны психического здоровья, которые бы обеспечивали легкий вход в получение помощи, но все еще необходимы доказательства их эффективности<sup>3</sup>, и необходимо быть аккуратными, чтобы не чересчур патологизировать потенциальные неспецифические или преходящие распространенные психические проблемы среди молодых людей<sup>234</sup>.

### **Предотвращение совместного веса психических и физических расстройств**

Несмотря на взаимосвязь между проблемами в физическом и психическом здоровье (например, некоторые общие факторы риска)<sup>42</sup>, значительный вес проблем с физическим здоровьем у молодых людей с начинающимися психическими расстройствами постоянно инкорпорируются в профилактические подходы. Недавний зонтичный обзор основных доказательств показал, что некоторое поведение, входящее в нездоровый образ жизни, – такое как низкий уровень физической активности, нарушения сна, плохие пищевые привычки, курение – связано с повышенным риском психотических, биполярных и депрессивных/тревожных расстройств<sup>235</sup>. Дальнейшие исследования могли бы использовать критерии TRANSD для уточнения трансдиагностического потенциала такого поведения: например, плохой сон связан с биполярным расстройством и депрессией/тревогой, но не психозом, в то время как плохая диета связана только с депрессивными расстройствами<sup>235</sup>.

Профилактика таких факторов риска сейчас продвигается инициативами с другими незаразными расстройствами, такими как рак и ожирение. Одна-

ко эти факторы также распространены при психических расстройствах: создание физического здоровья и хороших здоровых привычек – важная популяционная стратегия для общей профилактики, что имеет смысл для сопутствующего снижения риска многих других физических болезней<sup>42</sup>. Плюсы стоимости и риска в этом случае компенсируются множеством исходов, включающих психиатрические и физические заболевания<sup>236</sup>.

Опыт, извлеченный из профилактики курения, показывает, что общественные вмешательства на популяционном уровне значительно более эффективны, чем индивидуальные. Однако на данный момент превентивные возможности ограничены<sup>235</sup> (например, селективные/общие физические упражнения могут предотвращать распространенные психические расстройства<sup>157,174</sup>, но эти данные еще подлежат подтверждению), и дальнейшие исследования могли бы установить наиболее эффективные вмешательства в физическое здоровье/образ жизни у молодых людей.

### **Внедрение стратифицированного/персонализированного прогноза**

Современные находки в сфере индивидуализированных моделей предикции нацелены на консолидацию стратифицированной (подобранной для подгрупп) или индивидуальной (подобранной для конкретного человека) профилактической психиатрии среди молодых людей<sup>237</sup>. Некоторые модели предсказания индивидуального риска для предсказания риска психоза, биполярных расстройств и депрессии/тревоги среди молодых людей<sup>238</sup> (см. Таблицу 5) уже были валидизированы по прогностической точности, что является ключевым шагом для возможности обобщать предсказания для данных из сходных выборок.

Несмотря на такой прогресс, прогностическая точность большинства таких моделей недостаточна для подтверждения клинической полезности и применимости при различных сценариях<sup>239</sup>. На самом деле, систематический обзор показал, что только 5% всего набора моделей предикции риска, опубликованных в психиатрии, были валидизированы, и что только 0,2% рассматриваются к внедрению (большинство моделей не пересекают порог для внедрения, поскольку не улучшили бы исходов), что отражает большой пробел в репликации и переходе<sup>240</sup>. Например, среди всех прогностических моделей, упомянутых в Таблице 5, только калькулятор трансдиагностического риска был пилотно запущен к применению в клинической практике<sup>241</sup>.

Чтобы преодолеть эти ограничения, следующее поколение исследований должно приоритезировать дальнейшие улучшения и репликация имеющихся алгоритмов. Учитывая их сложность, взвешивание предсказаний может значительно варьировать в зависимости от контекста (например, подростки по сравнению с молодыми людьми, географический контекст). Для тех моделей, которые способны достигать более высоких уровней доказательности и клинической применимости, путь внедрения – это сложное путешествие с несколькими препятствиями относительно участников (например, относительно разрешения на распространение данных или принятия результатов калькуляторов риска), клиницистов (например, следование рекомендациям от моделей предикции, сообщение о рисках), ответственных за предоставление помощи (например, конфиденциальность данных, интерпретируемость результатов) и источников финансирования/организаций (внедрение стандартных процедур предикции)<sup>238</sup>.

Внедрение науки в целом проходит не без препятствий и непросто, и не существует достаточного руководства по внедрению превентивной психиатрии. Следующее поколение исследований в этой сфере должно разработать цельную и практичную систему внедрения и связанную с ней инфраструктуру<sup>177</sup>.

Последнее подразумевает обмен данными и международные крупные гармонизированные и мультиомодальные (например, психопатологические, нейробиологические, нейрокогнитивные) клинические базы данных, интегрированные с информационными технологиями (например, электронными медицинскими записями), а также специфическую поддержку от предоставляющих финансирование<sup>237</sup>. Гармонизация, скорее всего, больше удастся для дальнейших наборов данных, которые будут набираться проспективно. При этом также стоит пытаться стандартизировать (по мере возможности) уже существующие базы данных, включающие большие объемы данных.

### **Определяя доказательные профилактические вмешательства**

Другая область для будущих исследований – развитие доказательных профилактических вмешательств для преодоления ныне существующего разрыва между «политической» литературой, часто сообщающей излишне оптимистичный прогноз, и доказательной литературой, которая делает акцент на методологических пробле-

**Таблица 5. Наружно валидизированные, индивидуализированные прогностические модели для предсказания начала психотических, биполярного (БАР) и большого депрессивного (БД)/генерализованного тревожного (ГТР) расстройств среди молодых людей**

|                                    | Исход  | Предикторы  | Размер изначальной выборки (средний возраст, место); результат (измерение)                     | Размер выборки наружной валидации (средний возраст, место); результат (измерение)  |
|------------------------------------|--|---|--|--|
| Cannon и соавт. <sup>291</sup>     | Начало психоза в CHR-P   | Возраст, семейная история, причудливые мысли и подозрительность, сниженная вербальная обучаемость и память, сниженная скорость процессинга, снижение социального функционирования   | 596 (18,5, США); 0,71 (C-index) <sup>291</sup>   | 176 (16,6, США); 0,79 (AUC) <sup>292</sup><br>199 (19,1, Китай); 0,63 (AUC) <sup>293</sup><br>68 (18,59, US); 0,71 (AUC) <sup>294</sup>  |
| Zhang и соавт. <sup>295</sup>      | Начало психоза в CHR-P   | Функциональное снижение, позитивные симптомы, негативные симптомы, общие симптомы   | 349 (20,4, Китай); 0,744 (AUC) <sup>295</sup>  | 100 (нет данных о возрасте, Китай); 0,804 (AUC) <sup>295</sup><br>68 (18,59, US); 0,65 (AUC) <sup>294</sup>  |
| Fusar-Poli и соавт. <sup>199</sup> | Трансдиагностическое начало психоза у пациентов вторичной помощи | Возраст, пол, этническая принадлежность, возраст относительно гендера, диагноз по МКБ-10  | 33 820 (34,4, СК); 0,80 (C-index) <sup>199</sup>   | 54 716 (32,0, СК); 0,79 (C-index) <sup>199</sup><br>13 702 (40,9, СК); 0,73 (C-index) <sup>296</sup><br>33 710 (22,7, СК); 0,79 (C-index) <sup>297</sup><br>2 430 333 (34,2, США); 0,68 (C-index) <sup>298</sup> |
| King и соавт. <sup>300</sup>       | Начало БД в первичной помощи                                     | Возраст, пол, статус страны по образованию, сложности на работе, история депрессии у родственников первой линии, опыт дискриминации, эпизод БД в жизни, качество психической жизни, качество физической жизни                     | 5216 (48,9, СК, Испания, Словения, Португалия, Нидерланды); 0,79 (C-index) <sup>300</sup>      | 1732 (47,0, Чили); 0,71(C-index) <sup>300</sup><br>29 621 (43,8 США); 0,71(AUC) <sup>301</sup>   |
| King и соавт. <sup>302</sup>       | Начало ГТР и БД в первичной помощи                               | Возраст, пол, страна, сложности на оплачиваемой и неоплачиваемой работе, история депрессии у родственников первой линии, период последующего наблюдения, эпизод БД в жизни, качество психической жизни, качество физической жизни | 4905 (нет данных о возрасте, СК, Испания, Словения, Португалия); 0,75 (C-index) <sup>302</sup> | 5140 (нет данных о возрасте, Нидерланды, Эстония, Чили); 0,71–0,81 (C-index) <sup>302</sup><br>24 626 (нет данных о возрасте, США); 0,62 (AUC) <sup>303</sup>  |
| Birmhaer и соавт. <sup>304</sup>   | Начало БАР-1 или БАР-2 с подпороговых симптомов БАР              | Возраст, пол, мания, депрессия, тревога, эмоциональная лабильность, функционирование, длительность БАР, этническая принадлежность, семейная история БАР   | 140 (11,9, США); 0,71 (AUC) <sup>304</sup>   | 58 (11,9, США); 0,75 (AUC) <sup>304</sup>  |
| Raket и соавт. <sup>201</sup>      | Начало психоза (шизофрении) в первичной или вторичной помощи     | Демографические и динамические медицинские события (диагнозы, назначения, процедуры, встречи и госпитализации, наблюдение, результаты лабораторных тестов)  | 102 030 (42, США); 0,856 (AUC) <sup>201</sup>  | 4770 (нет данных о возрасте, США); 0,799 (AUC) <sup>201</sup>  |

CHR-P – клинически высокий риск психоза, AUC – площадь под кривой (area under curve)

мах и неточностях имеющихся находок. Например, два независимых метаанализа не обнаружили доказательств (сравните с доказательствами отсутствия эффекта) в пользу вмешательства для предотвращения психоза среди лиц из группы CHR-P<sup>93,94</sup>. Без предоставления каких-либо контраргументов из метаанализов, некоторые авторы утверждали, что данные должны быть контекстуализированы, поскольку «потенциальное улучшение – ключевой показатель для пациентов, их семей и практикующих специалистов»<sup>242</sup>. Авторы Кохрейн ответили на это, что их метаанализ не предназначался для критики важных мер профилактики, он был только научной оценкой имеющихся данных<sup>243</sup>.

В соответствии с этим, Carlan первым отметил, что, хотя имеется мало эмпирических данных в пользу первичной профилактики и мало знаний

об этиологии психических расстройств, «тем не менее убеждения валидны»<sup>244</sup> относительно первичной профилактики, о чем не стоит забывать в ожидании результатов доказательной медицины. Такое напряжение распространяется за пределы парадигмы CHR-P: другие синтезы доказательных данных опровергли многообещающие находки о показанном/селективном/общем предотвращении тревоги и депрессии<sup>113,115,156</sup> или снижении уровня злоупотребления ПАВ среди молодых людей<sup>154</sup>, и подобный спор даже более выражен для подходов в общественном здравоохранении, направленных на социальные детерминанты психических расстройств. Цель профилактики психических, биполярных и распространенных психических расстройств благородна, но это само по себе не оправдывает внедрения вмеша-

тельств, которые не доказали свою эффективность. Прорывы в профилактике, которые недостаточно эффективны для своей стоимости (см. ниже), также маловероятно будут внедрены в здравоохранении в общей популяции, и по обоснованным причинам. Также дальнейшие исследования необходимы для лучшей кастомизации профилактических вмешательств к нескольким подверженным группам, таким как беженцы, заключенные, люди в гуманитарных контекстах; лесбиянки, геи, бисексуалы и трансгендеры; люди, подвергающиеся насилию в школе и за ее пределами, и те, кто недавно пережил утрату.

Дальнейшие исследования также могут рассмотреть методологические улучшения. Отсутствие доказательств в пользу профилактических вмешательств<sup>113,115,154,156</sup> может в том числе

говорить о том, что один размер не подходит всем и эффективность для специфических групп не отражена. Планируются дальнейшие сетевые метаанализы индивидуальных данных<sup>245</sup>, что может помочь деконструировать эффект различных индивидуальных или подгрупповых факторов. Постепенные метаанализы могут быть полезны для изучения быстро внедряемых вмешательств для своевременного обновления имеющихся данных. Однако заявления об эффекте подгрупп в истории медицины редко подтверждались<sup>246,247</sup>. Более того, даже при их наличии потребовался бы значительно больший размер выборки для документирования и валидации их по всем правилам. Даже большие метаанализы индивидуальных данных могут не заметить изменения эффекта большинства медицинских вмешательств<sup>248</sup>. Подгрупповой эффект и гетерогенность эффекта вмешательства требуют точной документации и валидации перед их внедрением<sup>249,250</sup>.

Другим объяснением отсутствия доказательств может быть разбавление риска, и нечастые события могут приводить к сниженной статистической силе для нахождения различий между превентивным вмешательством и контрольной группой (например, более чем 2000 людей из группы CHR-P необходимо для детекции 500% снижения риска психоза<sup>251</sup>). Алгоритмы стратификации для контроля риска обогащения и информированного вовлечения в исследования сейчас разрабатываются<sup>252</sup>, и ожидается гармонизация больших баз данных между международными исследовательскими консорциумами для усиления статистической силы.

Дальнейшие метааналитические подходы также могут исключить низкокачественные исследования вместо учета всех имеющихся данных (о чем часто говорилось<sup>242</sup>), большинство из которых могут быть недостаточного качества<sup>253,254,255</sup>. Дальнейшие исследования вмешательств должны рассматривать эффективность возникающих профилактических составляющих (например, окситоцина, N-ацетилцистеина, каннабиноидов), процедур скрининга (например, скрининг матерей, скрининг риска биполярного расстройства, скрининг в странах с низким/средним уровнем дохода) или улучшенных психообразовательных вмешательств (например, для симптоматического риска биполярного расстройства в семьях, снижения риска употребления алкоголя и ПАВ). Также стоит рассмотреть инновационные адаптивные дизайны<sup>256</sup> исследований с пошаговой профилактической помощью.

## Разработка этической базы для профилактической психиатрии

Превентивная медицина среди молодых людей имеет некоторые этические вопросы. Например, неудобство, социальная стигма, другие риски ложноположительного результата у молодых людей могут быть высоки<sup>257</sup>. Эти проблемы усугубляются отсутствием значимых биомаркеров риска (стоит отметить, что во всей психиатрии нет одобренных биомаркеров) и побочными эффектами антипсихотиков<sup>258,259</sup> и других психотропных агентов. Антипсихотики не рекомендованы для предотвращения психозов<sup>68</sup>, и эти вещества могут быть неверно назначены молодым людям с риском расстройства вне программ профилактики<sup>260</sup>. Психологические/психосоциальные вмешательства тоже могут иметь нежелательные эффекты. Популяционные вмешательства по снижению злоупотребления ПАВ среди детей или распространенных психических расстройств в гуманитарных условиях, как было показано, ухудшали исход<sup>261</sup>, и не были предпочтительнее листа ожидания<sup>120</sup>. Стоит отметить, что сходные этические вопросы поднимались в профилактической медицине: например, работа с пре-диабетом (промежуточной гипергликемией) сомнительна из-за риска ложноположительных результатов, поскольку у многих людей диабет не развивается<sup>262</sup>.

Другой вопрос – насколько приписывание к группе риска молодых людей и их семей может привести к стигматизации (принцип ненанесения вреда: не навреди) и предоставлять преимущества (польза: помощь молодым) и автономию<sup>263</sup>. Один взгляд заключается в том, что в отсутствие значимых доказательств эффективности и с возможностью нанесения вреда, о превентивных сервисах не стоит и думать. Однако данные показывают, что стигматизация ниже среди пользующихся сервисами по сравнению со специалистами в области психического здоровья<sup>264</sup>, и вызывается опытом симптомов, а не направлением от специалиста<sup>265</sup>. Стигма также связана с чертами риска, даже когда нет ярлыка состояния риска<sup>266</sup>, и уровень стигмы в профилактических службах сравним с таковым при депрессии<sup>267</sup>. Таким образом, сообщение о состоянии риска может не только быть полезным (польза), но и действовать в соответствии с принципом, что молодые люди имеют право получать информацию о своем здоровье (автономия)<sup>268</sup>, особенно учитывая немалую летальность (например, функциональные нарушения у лиц из группы CHR-P)<sup>77</sup>, риски (на-

пример, риск развития хронического психоза до 40% через 2 года после BLIPS)<sup>269</sup>, и их активные действия по поиску помощи.

Контраргумент заключается в том, что если нет эффективного вмешательства, тогда знание наперед не может быть полезно – за исключением клинического мониторинга (который может снизить длительность нелеченого расстройства<sup>90</sup>). Однако молодые люди, получающие профилактическую (например, CHR-P) помощь, имеют пользу от интегрированного пакета трудовой, психосоциальной и семейной поддержки, которая иначе не была бы им доступна. Сообщение прогнозов в таких случаях имеет свои нюансы, ее стоит подбирать к каждому индивидуально, что иллюстрирует различные возможные исходы (ремиссия/ответ, хронизация, ухудшение), и сейчас нет четкого способа отличить эти возможности для каждого конкретного человека<sup>263</sup>. Более того, группы пользователей сервисов активно участвуют в создании распространяемых материалов и советах по оказанию помощи<sup>3</sup>. Эффективность таких подходов должна быть лучше исследована, но, в принципе, они могут помочь молодым людям установить нужду в новых концептах превентивной психиатрии, включая то, как тестирование может приводить к направленным вмешательствам<sup>270</sup>.

Дальнейшие исследования в коллаборации могут помочь установить этические основы для внедрения превентивной психиатрии среди молодых людей, включая работников системы здравоохранения, пользователей сервисов и их семей, делая акцент на субъективном опыте в молодом возрасте<sup>271</sup>. Такой путь позволит реализовать необходимость в предсказательной, профилактической, персонализированной и участвующей («4п») психиатрии и поможет обеспечить дальнейший прогресс в этически допустимых условиях, которые оптимизируют пользу и минимизируют вред для молодых людей<sup>268</sup>.

## Улучшая профилактику через образование и тренировки

Нынешнее систематическое развитие научного подхода к прогнозированию и профилактике психических расстройств должно быть усилено заметными образовательными усилиями, направленными на участников финансирования. Редакторы и рецензенты научных журналов должны учитывать необходимость улучшения стандартов реплицируемости исследований для максимизации эффективности и убедительности исследований по профи-



лактике среди молодых людей<sup>237</sup>. Сила и другие статистические моменты должны учитываться при интерпретации результатов исследований.

Другая проблема заключается в том, что нынешнее разделение медицинского образования ведет к отличным подходам для подростков по сравнению с работниками здравоохранения, что усиливает разделение культур между специальностями. Могут быть разработаны программы для подготовки новых «переходных» работников здравоохранения, что также может учесть концептуальные и методологические проблемы относительно науки о прогнозировании и профилактических вмешательствах (например, общие/общественные подходы могут требовать понимания экономических или социальных условий, выходящих за пределы медицинских знаний<sup>33</sup>).

Дальнейшие программы должны контролировать ухудшение образования о психопатологии и феноменологии, которое поддерживается алгоритмизированными подходами в контексте тяжелых условий оказания помощи, во избежание размывания границ между патологией (например, психотическими симптомами) и вариантами нормы (например, психотическим опытом)<sup>272</sup> среди молодых людей.

Более того, знания и ресурсы в области профилактики психических расстройств и продвижении психического здоровья у молодых людей неравномерно распределены по миру, и необходимы мировые образовательные инициативы для поддержки стран, в которых еще недостаточно опыта и возможностей. Эта цель может быть достигнута созданием сетей взаимодействующих центров<sup>273</sup>. Также законодатели должны быть образованы относительно успехов и ограничений в области профилактики психических расстройств у молодых людей, а те, кто предоставляет финансирование, должны поддерживаться в профилактических решениях.

### **Укрепление эффективности относительно стоимости в профилактической психиатрии**

В связи с высокими ценами в здравоохранении и лишением возможности работать, психотические, биполярные и распространенные психические расстройства среди молодых людей имеют большой экономический вес, оцениваемый в 16,3 триллиона долларов США к 2030 году (включая неврологические расстройства и расстройства с употреблением ПАВ), исключая сердечно-сосудистые заболевания, хронические болезни дыхательной системы, рак и диабет, и это составляет

около половины мирового экономического веса, привносимого незаразными заболеваниями<sup>274</sup>. Однако нынешняя медиана трат на психическое здоровье по миру низкая (только 2,5 доллара США на человека в год, что является меньше чем 2% государственных трат<sup>275</sup>), и это может быть основной причиной большой разницы между нуждами молодых людей в области психического здоровья и предоставляемой профилактической помощи<sup>275</sup>.

Параметр стоимости-эффективности профилактических вмешательств важен для избегания давления на и без того растянутый бюджет здравоохранения. Имеющиеся данные говорят о том, что стоимость-эффективность профилактических вмешательств может включать перинатальный скрининг-с-вмешательством<sup>276</sup>, ступенчатые программы по предотвращению тревоги (но не депрессии)<sup>277</sup>, и профилактику психозов для CHR-P групп (экономия 844 доллара США на случай предотвращенного психоза<sup>278</sup>). Однако экономическая оценка профилактических подходов у молодых людей еще игнорируется<sup>279</sup>. Более того, стоимость-эффективность может быть ошибочна в пользу уже протестированных вмешательств по нескольким причинам (например, вовлеченность авторов, которые уже задействованы в таких вмешательствах/сами их практикуют, неточность ли скошенные показатели эффективности, недостаток адекватных показателей возможного вреда, сложность оценки вреда, такого как стигматизация, в цифрах).

Дальнейшие исследования могут попробовать исправить это и обратиться к пробелам в экономических данных в перинатальном биполярном и тревожном расстройствах, психическом здоровье подростков<sup>280</sup>, вмешательствах в условиях недостатка ресурсов (данные о стоимости-эффективности могут не соответствовать между разными странами) и сервисах психического здоровья для молодежи<sup>275</sup>. В дальнейших экономических исследованиях эффективности должны учитываться долгосрочные перспективы, учитывая потенциально прогрессивную природу таких расстройств и более широкое их влияние на общество и семьи. Также взаимосвязь социоэкономических, религиозных, этнических неравенств и стоимости-эффективности<sup>275</sup> должна лучше учитываться.

### **Уменьшение неравенства для профилактики психических расстройств**

Профилактика психических расстройств среди молодых людей еще не установилась в качестве точки миро-

вого внимания<sup>281</sup>. Здесь мы показали, что общие подходы в общественном здоровье, нацеленные на социальные детерминанты психических расстройств, имеют наибольший потенциал для снижения профиля риска во всей популяции. Например, широкое применение нео-либеральных экономических законов и глобализация увеличили экономическое неравенство (например, в США верхние 10% популяции в среднем получают столько же, сколько нижние 90%), что грубо связано с психотическими и депрессивными расстройствами<sup>282</sup>.

Эффективные действия могут включать снижение неравенства дохода, такое как прогрессивная налоговая политика в комбинации с продвижением хорошего психического здоровья и предоставлением пакетов услуг, которые продемонстрировали свою эффективность<sup>283</sup>. Однако эффективность стратегий по искоренению бедности не уточнена и требует дальнейших исследований; с другой стороны, селективные и направленные подходы в подгруппах с проблемами с психическим здоровьем имеют потенциал решения экономических проблем<sup>284</sup>.

Дальнейшие общественные обследования также потребуют продвижений в эпидемиологических методах изучения причинности, в качестве получаемых данных и их доступности<sup>233</sup>, правильно организованные контролируемые исследования для демонстрации эффективности при психотических, биполярных и других психических расстройствах, качественные исследования для кастомизации вмешательств при разном контексте/культуре, и внедрение смешанных научных методов для оценки увеличения уровня вмешательств<sup>284</sup>.

Дальнейшие подходы в области общественного здоровья требуют постоянных и стабильных усилий по устранению имеющихся барьеров, ответственного поведения сектора здравоохранения и значительной лидерской роли в обращении общественного внимания и межгосударственных усилий друг к другу. Этот момент особенно критичен, учитывая опыт профилактики курения, который был определен успешной общественной борьбой.

Правительства должны бороться с общественным неравенством в области психического здоровья молодых людей<sup>285</sup> и инвестировать в социальные детерминанты их здоровья: образование, трудоустройство, социальную защиту, домохозяйства, правовую защиту, снижение бедности, социальную безопасность/экономические выгоды, общественное развитие и иммиграцию<sup>275</sup>. Такие области неравенства с большой вероятностью увеличатся,



учитывая пандемию COVID-19, что потребует изменения психиатрических служб, делая их еще более гибкими, включая профилактику<sup>286</sup>.

Работа с неравенствами должна быть разделена между профессионалами в здравоохранении, что отражает ключевой индивидуализированный подход к психическому здоровью молодых людей<sup>273</sup>. Такая первичная профилактика требует всепокрывающего внимания в здравоохранении и равенства между психическим и физическим здоровьем<sup>275</sup>. Есть надежда, что больший прогресс в профилактике может быть достигнут в следующем десятилетии, поскольку многое стоит на кону для молодых людей с риском развития психотических, биполярных и распространенных психических расстройств.

### БЛАГОДАРНОСТИ

P. Fusar-Poli поддерживается European Union Seventh Framework Program (PSYSCAN project), US National Institute of Mental Health (ProNET project) и Wellcome Trust (STEP project). M. Berk поддерживается Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) Senior Principal Research Fellowship (grant no. 1156072). C. Arango финансируется Spanish Ministry of Science and Innovation (grant nos. SAM16PE07CP1, PI16/02012, PI19/024), nanced by European Regional Development Funds from the European Commission (grant no. B2017/BMD-3740 AGES-CM-2), European Union Seventh Framework Program (EU-GEL, PSYSCAN and METSY projects); и European Union H2020 Program (PRISM and AIMS-2-TRIALS projects).

### Библиография

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators . Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-858.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
3. Fusar-Poli P. Integrated mental health services for the developmental period (0 to 25 years): a critical review of the evidence. *Front Psychiatry* 2019;10:355.
4. United Nations . World population prospects 2019. <https://population.un.org/wpp/Data-Query/>.
5. Insel TR, Fenton WS. Psychiatric epidemiology: it's not just about counting anymore. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:590-2.
6. McGorry P. Building the momentum and blueprint for reform in youth mental health. *Lancet Psychiatry* 2019;6:459-61.
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. Wang PS, Angermeyer M, Borges G et al. Delay and failure in treatment seeking after first onset of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* 2007;6:177-85.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Mojtabai R, Stuart EA, Hwang I et al. Long-term effects of mental disorders on educational attainment in the National Comorbidity Survey ten-year follow-up. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1577-91.
14. Stuart H. Fighting the stigma caused by mental disorders: past perspectives, present activities, and future directions. *World Psychiatry* 2008;7:185-8.
15. Puras D, Gooding P. Mental health and human rights in the 21st century. *World Psychiatry* 2019;18:42-3.
16. Gerlinger G, Hauser M, De Hert M et al. Personal stigma in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review of prevalence rates, correlates, impact and interventions. *World Psychiatry* 2013;12:155-64.
17. Wasserman D, Cheng Q, Jiang GX. Global suicide rates among young people aged 15-19. *World Psychiatry* 2005;4:114-20.
18. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry* 2014;13:153-60.
19. Christensen H, Reynolds CFR, Cuijpers P. Protecting youth mental health, protecting our future. *World Psychiatry* 2017;16:327-8.
20. Sommer IE, Arango C. Moving interventions from after to before diagnosis. *World Psychiatry* 2017;16:275-6.
21. Arango C. Psychiatrists are experts when it comes to missing boats. Will prevention be the next one? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019;269:869-70.
22. Robinson G. On the prevention and treatment of mental disorders. London: Longman, Brown, Green, Longmans & Roberts, 1859.
23. Parry M. From a patient's perspective: Clifford Whittingham Beers' work to reform mental health services. *Am J Public Health* 2010;100:2356-7.
24. Anonymous. Mental hygiene in childhood. *BMJ* 1904;2:1414-5.
25. Emerson CP. Mental hygiene and its relation to public health. *Am J Public Health* 1925;15:1062-6.
26. White WA. Preventive principles in the field of mental medicine. *J Am Public Health Assoc* 1911;1:82-9.
27. Leavell H, Clark E. Preventive medicine for the doctor in his community: an epidemiologic approach, 1st ed. New York: McGraw-Hill, 1958.
28. Clark EG. Natural history of syphilis and levels of prevention. *Br J Vener Dis* 1954;30:191-7.
29. Caplan G, Grunebaum H. Perspectives on primary prevention. A review. *Arch Gen Psychiatry* 1967;17:331-46.
30. Strasser T. Reflections on cardiovascular diseases. *Interdiscip Sci Rev* 1978;3:225-30.
31. Hofler M. The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective. *Emerg Themes Epidemiol* 2005;2:11.
32. Lucas RM, McMichael AJ. Association or causation: evaluating links between "environment and disease". *Bull World Health Organ* 2005;83:792-5.
33. Gordon RS Jr. An operational classification of disease prevention. *Public Health Rep* 1983;98:107-9.
34. US Institute of Medicine . Reducing risks for mental disorders: frontiers for preventive intervention research. Washington: National Academies Press, 1994.
35. Kessler RC, Price RH. Primary prevention of secondary disorders: a proposal and agenda. *Am J Community Psychol* 1993;21:607-33.
36. World Health Organization . Prevention of mental disorders. Effective interventions and policy options. Geneva: Department of Mental Health and Substance Abuse, 2004.
37. Correll CU, Galling B, Pawar A et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry* 2018;75:555-65.
38. Burkhardt E, Pfennig A, Breitling G et al. Creativity in persons at-risk for bipolar disorder – A pilot study. *Early Interv Psychiatry* 2019;13:1165-72.
39. Parnas J, Sandsten KE, Vestergaard CH et al. Mental illness among relatives of successful academics: implications for psychopathology-creativity research. *World Psychiatry* 2019;18:362-3.
40. Keller MC, Visscher PM. Genetic variation links creativity to psychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2015; 18:928-9.
41. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, De Michele A et al. What is good mental health? A scoping review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;31:33-46.
42. Jacka FN, Mykletun A, Berk M. Moving towards a population health approach to the primary prevention of common mental disorders. *BMC Med* 2012;10:149.
43. Kessler RC, Amminger GP, Aguilar-Gaxiola S et al. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:359-64.
44. Rada J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA et al. What causes psychosis? An umbrella

- review of risk and protective factors. *World Psychiatry* 2018;17:49-66.
45. Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C et al. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2016;18:389-403.
  46. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 2013;34:119-38.
  47. Jones PB. Adult mental health disorders and their age at onset. *Br J Psychiatry* 2013;202(Suppl. 54):s5-10.
  48. Uher R, Zwickler A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene-environmental causation of mental illness. *World Psychiatry* 2017;16:121-9.
  49. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci* 2008;9:947-57.
  50. Kloiber S, Rosenblat JD, Husain MI et al. Neurodevelopmental pathways in bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;112:213-26.
  51. Parellada M, Gomez-Vallejo S, Burdeus M et al. Developmental differences between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 2017;43:1176-89.
  52. Hagan CC, Graham JM, Wilkinson PO et al. Neurodevelopment and ages of onset in depressive disorders. *Lancet Psychiatry* 2015;2:1112-6.
  53. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:225-30.
  54. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR et al. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:616-22.
  55. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
  56. Berk M, Post R, Ratheesh A et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry* 2017;16:236-44.
  57. Salagre E, Dodd S, Aedo A et al. Toward precision psychiatry in bipolar disorder: staging 2.0. *Front Psychiatry* 2018;9:641.
  58. Kapczinski F, Magalhaes PV, Balanza-Martinez V et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders task force report. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:354-63.
  59. Berk M, Berk L, Dodd S et al. Stage managing bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014;16:471-7.
  60. Verduijn J, Milaneschi Y, van Hemert AM et al. Clinical staging of major depressive disorder: an empirical exploration. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1200-8.
  61. Reneses B, Aguera-Ortiz L, Sevilla-Llewellyn-Jones J et al. Staging of depressive disorders: relevance of resistance to treatment and residual symptoms. *J Psychiatr Res* 2020;129:234-40.
  62. Bokma WA, Batelaan NM, Hoogendoorn AW et al. A clinical staging approach to improving diagnostics in anxiety disorders: is it the way to go? *Aust N Z J Psychiatry* 2020;54:173-84.
  63. Clarke PJ, Hickie IB, Scott E et al. Clinical staging model applied to young people presenting with social anxiety. *Early Interv Psychiatry* 2012;6:256-64.
  64. Fontenelle LF, Yucel M. A clinical staging model for obsessive-compulsive disorder: is it ready for prime time? *EClinicalMedicine* 2019;7:65-72.
  65. Voshaar RC, Beekman AT, Pachana N. Clinical staging and profiling of late-life anxiety disorders; the need for collaboration and a life-span perspective. *Int Psychogeriatr* 2015;27:1057-9.
  66. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.
  67. Kotlicka-Antczak M, Podgorski M, Oliver D et al. Worldwide implementation of clinical services for the prevention of psychosis: the IEPA early intervention in mental health survey. *Early Interv Psychiatry* (in press).
  68. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
  69. 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.
  70. 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.
  71. Arango C, Bernardo M, Bonet P et al. When the healthcare does not follow the evidence: the case of the lack of early intervention programs for psychosis in Spain. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2017;10:78-86.
  72. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll C et al. Prevention of psychosis: advances in detection, prognosis and intervention. *JAMA Psychiatry* 2020;77:755-65.
  73. Fusar-Poli P. The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophr Bull* 2017;43:44-7.
  74. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. At risk or not at risk? A meta-analysis of the prognostic accuracy of psychometric interviews for psychosis prediction. *World Psychiatry* 2015;14:322-32.
  75. Oliver D, Reilly T, Baccaredda Boy O et al. What causes the onset of psychosis in individuals at clinical high risk? A meta-analysis of risk and protective factors. *Schizophr Bull* (in press).
  76. 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.
  77. 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.
  78. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013;70:107-20.
  79. 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.
  80. Fusar-Poli P, Estrade A, Spencer TJ et al. Pan-London Network for Psychosis-Prevention (PNP). *Front Psychiatry* 2019;10:707.
  81. Fusar-Poli P, Byrne M, Badger S et al. Outreach and support in south London (OASIS), 2001-2011: ten years of early diagnosis and treatment for young individuals at high clinical risk for psychosis. *Eur Psychiatry* 2013;28:315-26.
  82. 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.
  83. Addington J, Stowkowy J, Weiser M. Screening tools for clinical high risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2015;9:345-56.
  84. 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.
  85. 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.
  86. 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.
  87. 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.
  88. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S et al. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: a meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry* 2016;73:113-20.
  89. Fusar-Poli P, De Micheli A, Patel R et al. Real-world clinical outcomes two years after transition to psychosis in individuals at clinical high risk: electronic health record cohort study. *Schizophr Bull* 2020;46:1114-25.
  90. Oliver D, Davies C, Crossland G et al. Can we reduce the duration of untreated psychosis? A systematic review and meta-analysis of controlled interventional studies. *Schizophr Bull* 2018;44:1362-72.
  91. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E et al. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f185.
  92. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E et al. Errata: Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f762.
  93. Davies C, Cipriani A, Ioannidis JPA et al. Lack of evidence to favor specific preventive interventions in psychosis: a network meta-analysis. *World Psychiatry* 2018;17:196-209.
  94. Bosnjak Kuharic D, Kekin I, Hew J et al. Interventions for prodromal stage of psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;11:CD012236.
  95. Devoe DJ, Farris MS, Townes P et al. Interventions and transition in youth at risk of

- psychosis: a systematic review and meta-analyses. *J Clin Psychiatry* 2020;81:17r12053.
96. Bechdolf A, Ratheesh A, Wood SJ et al. Rationale and first results of developing at-risk (prodromal) criteria for bipolar disorder. *Curr Pharm Des* 2012;18:358-75.
  97. Bechdolf A, Nelson B, Cotton SM et al. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *J Affect Disord* 2010;127:316-20.
  98. Van Meter AR, Burke C, Youngstrom EA et al. The bipolar prodrome: meta-analysis of symptom prevalence prior to initial or recurrent mood episodes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55: 543-55.
  99. Vieta E, Salagre E, Grande I et al. Early intervention in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2018. 2018;175:411-26.
  100. Faedda GL, Baldessarini RJ, Marangoni C et al. An International Society of Bipolar Disorders task force report: Precursors and prodromes of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2019;21:720-40.
  101. Benarous X, Consoli A, Milhiet V et al. Early interventions for youths at high risk for bipolar disorder: a developmental approach. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016;25:217-33.
  102. Post RM, Goldstein BI, Birmaher B et al. Toward prevention of bipolar disorder in at-risk children: potential strategies ahead of the data. *J Affect Disord* 2020;272:508-20.
  103. Van Meter A, Guinart D, Bashir A et al. Bipolar Prodrome Symptom Scale – abbreviated screen for patients: description and validation. *J Affect Disord* 2019;249:357-65.
  104. Correll CU, Olivet DM, Auther AM et al. The Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale-Prospective (BPSS-P): description and validation in a psychiatric sample and healthy controls. *Bipolar Disord* 2014;16:505-22.
  105. Fusar-Poli P, De Micheli A, Rocchetti M et al. Semistructured Interview for Bipolar At Risk States (SIBARS). *Psychiatry Res* 2018;264:302-9.
  106. Miklowitz DJ, Schneck CD, Walshaw PD et al. Effects of family-focused therapy vs enhanced usual care for symptomatic youths at high risk for bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020;77:455-63.
  107. Leopold K, Bauer M, Bechdolf A et al. Efficacy of cognitive-behavioral group therapy in patients at risk for serious mental illness presenting with subthreshold bipolar symptoms: results from a prespecified interim analysis of a multicenter, randomized, controlled study. *Bipolar Disord* 2020;22:517-29.
  108. Davey CG, McGorry PD. Early intervention for depression in young people: a blind spot in mental health care. *Lancet Psychiatry* 2019;6:267-72.
  109. Munoz RF, Beardslee WR, Leykin Y. Major depression can be prevented. *Am Psychol* 2012;67:285-95.
  110. Ebert DD, Cuijpers P. It is time to invest in the prevention of depression. *JAMA Netw Open* 2018;1:e180335.
  111. Hoare E, Callaly E, Berk M. Can depression be prevented? If so, how? *JAMA Psychiatry* (in press).
  112. Ratheesh A, Davey C, Hetrick S et al. A systematic review and meta-analysis of prospective transition from major depression to bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:273-84.
  113. Breedvelt JFF, Kandola A, Kousoulis AA et al. What are the effects of preventative interventions on major depressive disorder (MDD) in young adults? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2018;239:18-29.
  114. Cuijpers P, van Straten A, Smit F et al. Preventing the onset of depressive disorders: a meta-analytic review of psychological interventions. *Am J Psychiatry* 2008;165:1272-80.
  115. Moreno-Peral P, Conejo-Ceron S, Rubio-Valera M et al. Effectiveness of psychological and/or educational interventions in the prevention of anxiety: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1021-9.
  116. Hoare E, Thorp A, Bartholomeusz-Raymond N et al. Opportunities in the Australian national education initiative for promoting mental health in schools. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:11-3.
  117. Cuijpers P, Koole SL, van Dijke A et al. Psychotherapy for subclinical depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2014;205:268-74.
  118. Buntrock C, Ebert DD, Lehr D et al. Effect of a web-based guided self-help intervention for prevention of major depression in adults with subthreshold depression: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1854-63.
  119. Garrido S, Millington C, Cheers D et al. What works and what doesn't work? A systematic review of digital mental health interventions for depression and anxiety in young people. *Front Psychiatry* 2019;10:759.
  120. Papola D, Purgato M, Gastaldon C et al. Psychological and social interventions for the prevention of mental disorders in people living in low- and middle-income countries affected by humanitarian crises. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;9:CD012417.
  121. 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.
  122. Lawrence PJ, Murayama K, Creswell C. Systematic review and meta-analysis: anxiety and depressive disorders in offspring of parents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019;58:46-60.
  123. Pepper EJ, Pathmanathan S, McIlrae S et al. Associations between risk factors for schizophrenia and concordance in four monozygotic twin samples. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2018;177:503-10.
  124. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience* 2009;164:331-43.
  125. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158:1568-78.
  126. McGuffin P, Katz R, Watkins S et al. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:129-36.
  127. Lo LE, Kaur R, Meiser B et al. Risk of schizophrenia in relatives of individuals affected by schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2020;286:112852.
  128. Chen MH, Hsu JW, Huang KL et al. Risk and coaggregation of major psychiatric disorders among first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a nationwide population-based study. *Psychol Med* 2019;49:2397-404.
  129. Gottschalk MG, Domschke K. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues Clin Neurosci* 2017;19:159-68.
  130. Wilde A, Chan HN, Rahman B et al. A meta-analysis of the risk of major affective disorder in relatives of individuals affected by major depressive disorder or bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014;158:37-47.
  131. Agerbo E, Sullivan PF, Vilhjalmsdottir BJ et al. Polygenic risk score, parental socioeconomic status, family history of psychiatric disorders, and the risk for schizophrenia: a Danish population-based study and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:635-41.
  132. Schneider M, Debbané M, Bassett AS et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry* 2014;171:627-39.
  133. Seidman LJ, Nordentoft M. New targets for prevention of schizophrenia: is it time for interventions in the premorbid phase? *Schizophr Bull* 2015;41:795-800.
  134. Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P et al. Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk Study. *Br J Psychiatry* 2005;186:18-25.
  135. Schneider M, Armando M, Pontillo M et al. Ultra high risk status and transition to psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *World Psychiatry* 2016;15:259-65.
  136. Loechner J, Starman K, Galuschka K et al. Preventing depression in the offspring of parents with depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Psychol Rev* 2018;60:1-14.
  137. Al-Sawafi A, Lovell K, Renwick L et al. Psychosocial family interventions for relatives of people living with psychotic disorders in the Arab world: systematic review. *BMC Psychiatry* 2020;20:413.
  138. Perich T, Mitchell PB. Psychological interventions for young people at risk for bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 2019;252:84-91.
  139. Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Forty years of structural imaging in psychosis: promises and truth. *Acta Psychiatr Scand* 2016;134:207-24.
  140. 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.
  141. Parnas J, Sass LA, Zahavi D. Rediscovering psychopathology: the epistemology and



- phenomenology of the psychiatric object. *Schizophr Bull* 2013;39:270-7.
142. Ioannidis JP, Munafo MR, Fusar-Poli P et al. Publication and other reporting biases in cognitive sciences: detection, prevalence, and prevention. *Trends Cogn Sci* 2014;18:235-41.
  143. Ioannidis JP. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q* 2016;94:485-514.
  144. Bortolato B, Kohler CA, Evangelou E et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disord* 2017;19:84-96.
  145. Kohler CA, Evangelou E, Stubbs B et al. Mapping risk factors for depression across the lifespan: an umbrella review of evidence from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *J Psychiatr Res* 2018;103:189-207.
  146. Fullana MA, Tortella-Feliu M, Fernandez de la Cruz L et al. Risk and protective factors for anxiety and obsessive-compulsive disorders: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychol Med* 2020;50:1300-15.
  147. Carvalho AF, Solmi M, Sanches M et al. Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders. *Transl Psychiatry* 2020;10:152.
  148. Berk M, Woods RL, Nelson MR et al. Effect of aspirin vs placebo on the prevention of depression in older people: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020;77:1-9.
  149. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al. Annual high-dose vitamin D3 and mental well-being: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2011;198:357-64.
  150. Davies C, Segre G, Estrade A et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:399-410.
  151. Jones I, Chandra PS, Dazzan P et al. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet* 2014;384:1789-99.
  152. Morrell CJ, Sutcliffe P, Booth A et al. A systematic review, evidence synthesis and meta-analysis of quantitative and qualitative studies evaluating the clinical effectiveness, the cost-effectiveness, safety and acceptability of interventions to prevent postnatal depression. *Health Technol Assess* 2016;20:1-414.
  153. Keynejad RC, Hanlon C, Howard LM. Psychological interventions for common mental disorders in women experiencing intimate partner violence in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:173-90.
  154. O'Connor E, Thomas R, Senger CA et al. Interventions to prevent illicit and nonmedical drug use in children, adolescents, and young adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2020;323:2067-79.
  155. Salazar de Pablo G, De Micheli A, Solmi M et al. Universal and selective interventions to prevent poor mental health outcomes in young people: systematic review and meta-analysis. Submitted for publication. [PubMed]
  156. Caldwell DM, Davies SR, Hetrick SE et al. School-based interventions to prevent anxiety and depression in children and young people: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;6:1011-20.
  157. Hu MX, Turner D, Generaal E et al. Exercise interventions for the prevention of depression: a systematic review of meta-analyses. *BMC Public Health* 2020;20:1255.
  158. Szoke A, Kirkbride JB, Schurhoff F. Universal prevention of schizophrenia and surrogate endpoints at population level. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:1347-51.
  159. van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry* 2016;15:118-24.
  160. Sullivan SA, Kounali D, Cannon M et al. A population-based cohort study examining the incidence and impact of psychotic experiences from childhood to adulthood, and prediction of psychotic disorder. *Am J Psychiatry* 2020;177:308-17.
  161. Karcher NR, Barch DM, Avenevoli S et al. Assessment of the Prodromal Questionnaire-Brief Child Version for measurement of self-reported psychoticlike experiences in childhood. *JAMA Psychiatry* 2018;75:853-61.
  162. Yung AR, Lin A. Psychotic experiences and their significance. *World Psychiatry* 2016;15:130-1.
  163. Ferro MA. The psychometric properties of the Kessler Psychological Distress Scale (K6) in an epidemiological sample of Canadian youth. *Can J Psychiatry* 2019;64:647-57.
  164. Ross RG, Hunter SK, McCarthy L et al. Perinatal choline effects on neonatal pathophysiology related to later schizophrenia risk. *Am J Psychiatry* 2013;170:290-8.
  165. Ross RG, Hunter SK, Hoffman MC et al. Perinatal phosphatidylcholine supplementation and early childhood behavior problems: evidence for CHRNA7 moderation. *Am J Psychiatry* 2016;173:509-16.
  166. Li Y, Freedman R. Prospects for improving future mental health of children through prenatal maternal micronutrient supplementation in China. *Pediatr Investig* 2020;4:118-26.
  167. Catena A, Munoz-Machicao JA, Torres-Espinola FJ et al. Folate and long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy has long-term effects on the attention system of 8.5-y-old offspring: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2016;103:115-27.
  168. McGrath J, Saari K, Hakko H et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 2004;67:237-45.
  169. Fujita Y, Fujita A, Ishima T et al. Dietary intake of glucoraphanin during pregnancy and lactation prevents the behavioral abnormalities in the offspring after maternal immune activation. *Neuropsychopharmacol Rep* 2020;40:268-274.
  170. Codagnone MG, Spichak S, O'Mahony SM et al. Programming bugs: microbiota and the developmental origins of brain health and disease. *Biol Psychiatry* 2019;85:150-63.
  171. Shinde S, Weiss HA, Varghese B et al. Promoting school climate and health outcomes with the SEHER multi-component secondary school intervention in Bihar, India: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392:2465-77.
  172. Shinde S, Weiss HA, Khandeparkar P et al. A multicomponent secondary school health promotion intervention and adolescent health: an extension of the SEHER cluster randomised controlled trial in Bihar, India. *PLoS Med* 2020;17:e1003021.
  173. Lund C, Brooke-Sumner C, Baingana F et al. Social determinants of mental disorders and the Sustainable Development Goals: a systematic review of reviews. *Lancet Psychiatry* 2018;5:357-69.
  174. Schuch FB, Stubbs B, Meyer J et al. Physical activity protects from incident anxiety: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Depress Anxiety* 2019;36:846-58.
  175. Bueno-Antequera J, Munguia-Izquierdo D. Exercise and schizophrenia. *Adv Exp Med Biol* 2020;1228:317-32.
  176. Melo MC, Daher Ede F, Albuquerque SG et al. Exercise in bipolar patients: a systematic review. *J Affect Disord* 2016;198:32-8.
  177. Fusar-Poli P, Bauer M, Borgwardt S et al. European College of Neuropsychopharmacology Network on the Prevention of Mental Disorders and Mental Health Promotion (ECNP PMD-MHP). *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29:1301-11.
  178. Strunk CM, King KA, Vidourek RA et al. Effectiveness of the surviving the Teens® suicide prevention and depression awareness program: an impact evaluation utilizing a comparison group. *Health Educ Behav* 2014;41:605-13.
  179. Witvliet M, van Lier PA, Cuijpers P et al. Testing links between childhood positive peer relations and externalizing outcomes through a randomized controlled intervention study. *J Consult Clin Psychol* 2009;77:905-15.
  180. World Health Organization. Prevention and promotion in mental health. Geneva: World Health Organization, 2002.
  181. Collins S, Woolfson L, Durkin K. Effects on coping skills and anxiety of a universal school-based mental health intervention delivered in Scottish primary schools. *Sch Psychol Int* 2014;35:85-100.
  182. Sharp P, Caperchione C. The effects of a pedometer-based intervention on first-year university students: a randomized control trial. *J Am Coll Health* 2016;64:630-8.
  183. Pendry P, Carr AM, Smith AN et al. Improving adolescent social competence and behavior: a randomized trial of an 11-week equine facilitated learning prevention program. *J Prim Prev* 2014;35:281-93.
  184. Rousseau C, Benoit M, Lacroix L et al. Evaluation of a sandplay program for preschoolers in a multiethnic neighborhood. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:743-50.
  185. Salazar de Pablo G, De Micheli A, Nieman D et al. Universal and selective interventions to promote good mental health in young people: systematic review and meta-

- analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;41:28-39.
186. Solanes A, Albajes-Eizagirre A, Fullana M et al. Can we increase the subjective well-being of the general population? An umbrella review of the evidence. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2021;14:50-64.
  187. Guloksuz S, Pries LK, Ten Have M et al. Association of preceding psychosis risk states and non-psychotic mental disorders with incidence of clinical psychosis in the general population: a prospective study in the NEMESIS-2 cohort. *World Psychiatry* 2020;19:199-205.
  188. Yung AR, Wood SJ, Malla A et al. The reality of at risk mental state services: a response to recent criticisms. *Psychol Med* 2021;51:212-8.
  189. McHugh MJ, McGorry PD, Yuen HP et al. The Ultra-High-Risk for psychosis groups: evidence to maintain the status quo. *Schizophr Res* 2018;195:543-8.
  190. Schultze-Lutter F, Klosterkotter J, Gaebel W et al. Psychosis-risk criteria in the general population: frequent misinterpretations and current evidence. *World Psychiatry* 2018;17:107-8.
  191. Perez J, Jones PB. Breaking the web: life beyond the at-risk mental state for psychosis. *Psychol Med* (in press).
  192. Raballo A, Poletti M, Carpenter WT. Rethinking the psychosis threshold in clinical high risk. *Schizophr Bull* 2019;45:1-2.
  193. Moritz S, Gaweda L, Heinz A et al. Four reasons why early detection centers for psychosis should be renamed and their treatment targets reconsidered: we should not catastrophize a future we can neither reliably predict nor change. *Psychol Med* 2019;49:2134-40.
  194. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R et al. Beyond the "at risk mental state" concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry* 2018;17:133-42.
  195. Ajnakina O, David AS, Murray RM. 'At risk mental state' clinics for psychosis – an idea whose time has come – and gone! *Psychol Med* 2019;49:529-34.
  196. Malhi GS, Morris G, Hamilton A et al. Is "early intervention" in bipolar disorder what it claims to be? *Bipolar Disord* 2017;19:627-36.
  197. Duffy A, Grof P. Commentary on McGorry et al.'s Debate on: "Is 'early intervention' in bipolar disorder what it claims to be?". *Bipolar Disord* 2018;20:556-7.
  198. Fusar-Poli P, Sullivan SA, Shah JL et al. Improving the detection of individuals at clinical risk for psychosis in the community, primary and secondary care: an integrated evidence-based approach. *Front Psychiatry* 2019;10:774.
  199. 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.
  200. Fusar-Poli P, Oliver D, Spada G et al. The case for improved transdiagnostic detection of first-episode psychosis: Electronic Health Record cohort study. *Schizophr Res* (in press).
  201. Raket L, Jaskolowski J, Kinon B et al. Dynamic Electronic Health Record Detection (DETECT) of individuals at risk of a first episode of psychosis: a case-control development and validation study. *Lancet Digital Health* 2020;2:E229-39.
  202. Zalsman G, Hawton K, Wasserman D et al. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *Lancet Psychiatry* 2016;3:646-59.
  203. Schmidt A, Cappucciati M, Radua J et al. Improving prognostic accuracy in subjects at clinical high risk for psychosis: systematic review of predictive models and meta-analytical sequential testing simulation. *Schizophr Bull* 2017;43:375-88.
  204. Oliver D, Radua J, Reichenberg A et al. Psychosis Polyrisk Score (PPS) for the detection of individuals at-risk and the prediction of their outcomes. *Front Psychiatry* 2019;10:174.
  205. Oliver D, Spada G, Englund A et al. Real-world digital implementation of the Psychosis Polyrisk Score (PPS): a pilot feasibility study. *Schizophr Res* 2020;226:176-83.
  206. Petros N, Cullen AE, Fusar-Poli P et al. Towards standardising the assessment of good outcome in people at clinical high risk for psychosis: a collaborative approach. *Schizophr Res* 2020;223:361-2.
  207. Kas MJ, Penninx B, Sommer B et al. A quantitative approach to neuropsychiatry: the why and the how. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;97:3-9.
  208. Maj M. Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them. *World Psychiatry* 2018;17:121-2.
  209. Reed GM, Sharan P, Rebello TJ et al. The ICD-11 developmental field study of reliability of diagnoses of high-burden mental disorders: results among adult patients in mental health settings of 13 countries. *World Psychiatry* 2018;17:174-86.
  210. First MB, Rebello TJ, Keeley JW et al. Do mental health professionals use diagnostic classifications the way we think they do? A global survey. *World Psychiatry* 2018;17:187-95.
  211. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N, et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
  212. Fusar-Poli P. TRANSD recommendations: improving transdiagnostic research in psychiatry. *World Psychiatry* 2019;18:361-2.
  213. Jauhar S, Krishnadas R, Nour MM et al. Is there a symptomatic distinction between the affective psychoses and schizophrenia? A machine learning approach. *Schizophr Res* 2018;202:241-7.
  214. Caspi A, Houts RM, Ambler A et al. Longitudinal assessment of mental health disorders and comorbidities across 4 decades among participants in the Dunedin Birth Cohort Study. *JAMA Netw Open* 2020;3:e203221.
  215. Mollon J, David AS, Zammit S et al. Course of cognitive development from infancy to early adulthood in the psychosis spectrum. *JAMA Psychiatry* 2018;75:270-9.
  216. Hickie IB, Hermens DF, Naismith SL et al. Evaluating differential developmental trajectories to adolescent-onset mood and psychotic disorders. *BMC Psychiatry* 2013;13:303.
  217. Hickie IB, Scott EM, Hermens DF et al. Applying clinical staging to young people who present for mental health care. *Early Interv Psychiatry* 2013;7:31-43.
  218. Iorfino F, Scott EM, Carpenter JS et al. Clinical stage transitions in persons aged 12 to 25 years presenting to early intervention mental health services with anxiety, mood, and psychotic disorders. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1167-75.
  219. de la Fuente-Tomas L, Sanchez-Autet M, Garcia-Alvarez L et al. Clinical staging in severe mental disorders: bipolar disorder, depression and schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2019;12:106-15.
  220. Duffy A, Malhi GS, Grof P. Do the trajectories of bipolar disorder and schizophrenia follow a universal staging model? *Can J Psychiatry* 2017;62:115-22.
  221. Dodd S, Berk M, Kellin K et al. Treatment response for acute depression is not associated with number of previous episodes: lack of evidence for a clinical staging model for major depressive disorder. *J Affect Disord* 2013;150:344-9.
  222. Romer AL, Elliott ML, Knodt AR et al. Per-vasively thinner neocortex as a transdiagnostic feature of general psychopathology. *Am J Psychiatry* 2021;178:174-82.
  223. Fusar-Poli P, Palombini E, Davies C et al. Why transition risk to psychosis is not declining at the OASIS ultra high risk service: the hidden role of stable pretest risk enrichment. *Schizophr Res* 2018;192:385-90.
  224. Parnas J, Henriksen MG. Epistemological error and the illusion of phenomenological continuity. *World Psychiatry* 2016;15:126-7.
  225. 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 ultra-high risk research. *Schizophr Bull* 2012;38:247-57.
  226. Fusar-Poli P, Raballo A, Parnas J. What is an attenuated psychotic symptom? On the importance of the context. *Schizophr Bull* 2017;43:687-92.
  227. Schultze-Lutter F, Michel C, Ruhrmann S et al. Prevalence and clinical significance of DSM-5-attenuated psychosis syndrome in adolescents and young adults in the general population: the Bern Epidemiological At-Risk (BEAR) study. *Schizophr Bull* 2014;40:1499-508.
  228. Mishara AL. Klaus Conrad (1905-1961): delusional mood, psychosis, and beginning schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010;36:9-13.
  229. Rutigliano G, Valmaggia L, Landi P et al. Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *J Affect Disord* 2016;203:101-10.
  230. Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L et al. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr Bull* 2014;40:120-31.
  231. van Os J, Guloksuz S. A critique of the "ultra-high risk" and "transition" paradigm. *World Psychiatry* 2017;16:200-6.

232. Fusar-Poli P, Spencer T, De Micheli A et al. Outreach and support in South-London (OASIS) 2001-2020: twenty years of early detection, prognosis and preventive care for young people at risk of psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;39:111-22.
233. Anglin DM, Galea S, Bachman P. Going upstream to advance psychosis prevention and improve public health. *JAMA Psychiatry* 2020;77:665-6.
234. Mennigen E, Bearden CE. Psychosis risk and development: what do we know from population-based studies? *Biol Psychiatry* 2020;88:315-25.
235. Firth J, Solmi M, Wootton RE et al. A meta-review of "lifestyle psychiatry": the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. *World Psychiatry* 2020;19:360-80.
236. O'Neil A, Jacka FN, Quirk SE et al. A shared framework for the common mental disorders and non-communicable disease: key considerations for disease prevention and control. *BMC Psychiatry* 2015;15:15.
237. Fusar-Poli P, Hijazi Z, Stahl D et al. The science of prognosis in psychiatry: a review. *JAMA Psychiatry* 2018;75:1289-97.
238. Sanfelici R, Dwyer DB, Antonucci LA et al. Individualized diagnostic and prognostic models for patients with psychosis risk syndromes: a meta-analytic view on the state of the art. *Biol Psychiatry* 2020;88:349-60.
239. Ioannidis JP, Tzoulaki I. What makes a good predictor?: the evidence applied to coronary artery calcium score. *JAMA* 2010;303:1646-7.
240. Salazar de Pablo G, Studerus E, Vaquerizo J et al. Implementing precision psychiatry: a systematic review of individualised prediction models for clinical practice. *Schizophr Bull* (in press).
241. Oliver D, Spada G, Colling C et al. Real-world implementation of precision psychiatry: transdiagnostic risk calculator for the automatic detection of individuals at-risk of psychosis. *Schizophr Res* 2021;227:52-60.
242. Nelson B, Amminger GP, Bechdolf A, et al. Evidence for preventive treatments in young patients at clinical high risk of psychosis: the need for context. *Lancet Psychiatry* 2020;7:378-80.
243. Kuharic DB, Kekin I, Hew J et al. Preventive treatments in patients at high risk of psychosis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:384-5.
244. Wagenfeld MO. The primary prevention of mental illness: a sociological perspective. *J Health Soc Behav* 1972;13:195-203.
245. Ebert DD, Buntrock C, Reins JA et al. Efficacy and moderators of psychological interventions in treating subclinical symptoms of depression and preventing major depressive disorder onsets: protocol for an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2018;8:e018582.
246. Wallach JD, Sullivan PG, Trepanowski JF et al. Sex based subgroup differences in randomized controlled trials: empirical evidence from Cochrane meta-analyses. *BMJ* 2016;355:i5826.
247. Wallach JD, Sullivan PG, Trepanowski JF et al. Evaluation of evidence of statistical support and corroboration of subgroup claims in randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2017;177:554-60.
248. Schuit E, Li AH, Ioannidis JPA. How often can meta-analyses of individual-level data individualize treatment? A meta-epidemiologic study. *Int J Epidemiol* 2019;48:596-608.
249. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R et al. Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. *CMAJ* 2020;192:E901-6.
250. Kent DM, Paulus JK, van Klaveren D et al. The Predictive Approaches to Treatment effect Heterogeneity (PATH) statement. *Ann Intern Med* 2020;172:35-45.
251. Fusar-Poli P, Davies C, Solmi M et al. Preventive treatments for psychosis: umbrella review (just the evidence). *Front Psychiatry* 2019;11:764.
252. 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.
253. ESHRE Capri Workshop Group. Protect us from poor-quality medical research. *Hum Reprod* 2018;33:770-6.
254. Berge E, Al-Shahi Salman R, van der Worp HB et al. Increasing value and reducing waste in stroke research. *Lancet Neurol* 2017;16:399-408.
255. Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry* 2017;74:675-84.
256. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskoei B et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Med* 2018;16:29.
257. Malhi GS, Bell E, Hamilton A et al. Early intervention for risk syndromes: what are the real risks? *Schizophr Res* (in press).
258. Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG et al. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry* 2020;19:214-32.
259. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry* 2018;17:149-60.
260. Catalan A, Salazar de Pablo G, Vaquerizo Serrano J et al. Annual research review: Prevention of psychosis in adolescents – systematic review and meta-analysis of advances in detection, prognosis and intervention. *J Child Psychol Psychiatry* (in press).
261. Berk M, Parker G. The elephant on the couch: side-effects of psychotherapy. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:787-94.
262. Tabak AG, Herder C, Rathmann W et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279-90.
263. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics, 7th ed. Oxford: Oxford University Press, 2013.
264. Kim SW, Polari A, Melville F et al. Are current labeling terms suitable for people who are at risk of psychosis? *Schizophr Res* 2017;188:172-7.
265. Yang LH, Link BG, Ben-David S et al. Stigma related to labels and symptoms in individuals at clinical high-risk for psychosis. *Schizophr Res* 2015;168:9-15.
266. Anglin DM, Greenspoon MI, Lighty Q et al. Spontaneous labelling and stigma associated with clinical characteristics of peers 'at-risk' for psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2014;8:247-52.
267. Lee EH, Hui CL, Ching EY et al. Public stigma in China associated with schizophrenia, depression, attenuated psychosis syndrome, and psychosis-like experiences. *Psychiatr Serv* 2016;67:766-70.
268. Lane NM, Hunter SA, Lawrie SM. The benefit of foresight? An ethical evaluation of predictive testing for psychosis in clinical practice. *Neuroimage Clin* 2020;26:102228.
269. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Bonoldi I et al. Prognosis of brief psychotic episodes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:211-20.
270. Blasco D, Stortz SW, Grivel MM et al. Naturalistic conceptions of genetic optimism and precision psychiatry among those at clinical high-risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry* (in press).
271. Davison J, Scott J. Should we intervene at stage 0? A qualitative study of attitudes of asymptomatic youth at increased risk of developing bipolar disorders and parents with established disease. *Early Interv Psychiatry* 2018;12:1112-9.
272. Schultze-Lutter F, Schmidt SJ, Theodoridou A. Psychopathology – a precision tool in need of re-sharpening. *Front Psychiatry* 2018;9:446.
273. Saxena S, Jane-Llopis E, Hosman C. Prevention of mental and behavioural disorders: implications for policy and practice. *World Psychiatry* 2006;5:5-14.
274. Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E et al. The global economic burden of noncommunicable diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011.
275. Knapp M, Wong G. Economics and mental health: the current scenario. *World Psychiatry* 2020;19:3-14.
276. Henderson C, Dixon S, Bauer A et al. Cost-effectiveness of PoNDER health visitor training for mothers at lower risk of depression: findings on prevention of postnatal depression from a cluster-randomised controlled trial. *Psychol Med* 2019;49:1324-34.
277. Ho FY, Yeung WF, Ng TH et al. The efficacy and cost-effectiveness of stepped care prevention and treatment for depressive and/or anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:29281.
278. Aceituno D, Vera N, Prina AM et al. Cost-effectiveness of early intervention in psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry* 2019;215:388-94.
279. Arango C, Diaz-Caneja CM, McGorry PD et al. Preventive strategies for mental health. *Lancet Psychiatry* 2018;5:591-604.
280. Patton GC, Sawyer SM, Santelli JS et al. Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing. *Lancet* 2016;387:2423-78.
281. Patel V, Chisholm D, Parikh R et al. Addressing the burden of mental, neurological,



- and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet* 2016;387:1672-85.
282. Patel V, Burns JK, Dhingra M et al. Income inequality and depression: a systematic review and meta-analysis of the association and a scoping review of mechanisms. *World Psychiatry* 2018;17:76-89.
283. Ridley M, Rao G, Schilbach F et al. Poverty, depression, and anxiety: causal evidence and mechanisms. *Science* (in press).
284. Lund C, De Silva M, Plagerson S et al. Poverty and mental disorders: breaking the cycle in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2011;378:1502-14.
285. Wahlbeck K. Public mental health: the time is ripe for translation of evidence into practice. *World Psychiatry* 2015;14:36-42.
286. Moreno C, Wykes T, Galderisi S et al. How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020;7:813-24.
287. Oliver D, Kotlicka-Antczak M, Minichino A et al. Meta-analytical prognostic accuracy of the Comprehensive Assessment of at Risk Mental States (CAARMS): the need for refined prediction. *Eur Psychiatry* 2018;49:62-8.
288. Salazar de Pablo G, Catalan A, Fusar-Poli P. Clinical validity of DSM-5 attenuated psychosis syndrome: advances in diagnosis, prognosis, and treatment. *JAMA Psychiatry* 2020;77:311-20.
289. Bechdolf A, Ratheesh A, Cotton SM et al. The predictive validity of bipolar at-risk (prodromal) criteria in help-seeking adolescents and young adults: a prospective study. *Bipolar Disord* 2014;16:493-504.
290. Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med* 2013;43:1133-49.
291. Cannon TD, Yu CH, Addington J et al. An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. *Am J Psychiatry* 2016;173:980-8.
292. 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.
293. Zhang T, Li H, Tang Y et al. Validating the predictive accuracy of the NAPLS-2 psychosis risk calculator in a clinical high-risk sample from the SHARP (Shanghai At Risk for Psychosis) Program. *Am J Psychiatry* 2018;175:906-8.
294. Osborne KJ, Mittal VA. External validation and extension of the NAPLS-2 and SIPS-RC personalized risk calculators in an independent clinical high-risk sample. *Psychiatry Res* 2019;279:9-14.
295. Zhang T, Xu L, Tang Y et al. Prediction of psychosis in prodrome: development and validation of a simple, personalized risk calculator. *Psychol Med* 2019;49:1990-8.
296. Fusar-Poli P, Werbeloff N, Rutigliano G et al. Transdiagnostic risk calculator for the automatic detection of individuals at risk and the prediction of psychosis: second replication in an independent national health service trust. *Schizophr Bull* 2019;45:562-70.
297. Puntis S, Oliver D, Fusar-Poli P. Third external replication of an individualised transdiagnostic prediction model for the automatic detection of individuals at risk of psychosis using electronic health records. *Schizophr Res* 2021;228:403-9.
298. Oliver D, Wong CMJ, Bøg M et al. Transdiagnostic individualized clinically-based risk calculator for the automatic detection of individuals at-risk and the prediction of psychosis: external replication in 2,430,333 US patients. *Transl Psychiatry* 2020;10:364.
299. Irving J, Patel R, Oliver D et al. Using natural language processing on electronic health records to enhance detection and prediction of psychosis risk. *Schizophr Bull* (in press).
300. King M, Walker C, Levy G et al. Development and validation of an international risk prediction algorithm for episodes of major depression in general practice attendees: the PredictD study. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1368-76.
301. Nigatu YT, Liu Y, Wang JL. External validation of the international risk prediction algorithm for major depressive episode in the US general population: the PredictD-US study. *BMC Psychiatry* 2016;16:256.
302. King M, Bottomley C, Bellon-Saameno JA et al. An international risk prediction algorithm for the onset of generalized anxiety and panic syndromes in general practice attendees: predictA. *Psychol Med* 2011;41:1625-39.
303. Nigatu YT, Wang JL. External validation of the International Risk Prediction Algorithm for the onset of generalized anxiety and/or panic syndromes (The Predict A) in the US general population. *J Anxiety Disord* 2019;64:40-4.
304. Birmaher B, Merranko JA, Goldstein TR et al. A risk calculator to predict the individual risk of conversion from subthreshold bipolar symptoms to bipolar disorder I or II in youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2018;57:755-63.e4.

doi: 10.1002/wps.20869

## Общественная психиатрия: идея, время которой настало

Murray RM, Cannon M. Public health psychiatry: an idea whose time has come. *World Psychiatry*. 2021;20(2):222-223. doi:10.1002/wps.20868

Шесть лет назад К. Walhbeck<sup>1</sup> написал в этом журнале, что «доказательная база мер общественного здравоохранения является убедительной и пришло время переходить от знаний к действиям». К сожалению, область общественного здравоохранения менялась медленно. Действительно, академический обзор Fusar-Poli и соавт.<sup>2</sup> привел к выводам, что «профилактика психических расстройств среди молодых людей до сих пор не кристаллизовалась во всемирное исследование или программную деятельность».

Профилактика имеет длинную историю в медицине, причем имелись первые успехи, такие как использование лимонов J. Lind'ом в 1747 году для профилактики цинги в Британском Флоте и удаление рукоятки водного насоса на Broad Street J. Snow'ом в 1854 для предотвращения распространения холеры. Также имелись значимые успехи в профилактике нейropsychических расстройств. 150 лет назад пациенты с нейросифилисом, например, как F. Nietzsche, занимали тысячи коек в психиатрических больницах. Не так давно токсические эффекты фенилкетонурии были нейтрализованы с помощью диеты, исключающей фенилаланин, а угрожающая эпидемия ВИЧ-ассоциированной деменции была предотвращена с помощью разработки эффективной терапии ВИЧ.

Подходы общественного здравоохранения распространены в медицине. Массовый рентгенологический скрининг туберкулеза был высокоэффективен, более того, в ходе скрининговой кампании одному из нас (RMM) был диагностирован туберкулез на ранней стадии в то время, когда он был студентом Глазго. Кардиологи, столкнувшись с эпидемией фатального инфаркта миокарда в середине XX века, обнаружили, что лечение все более дорогими манипуляциями не снижало распространенности; под влиянием эпидемиологов, таких как G. Rose, они обратили внимание на профилактику. Обращение к факторам риска ишемической болезни сердца (таким как плохое питание, повышенное артериальное давление, повышенный холестерин и курение) привело к существенному снижению распространенности инфаркта миокарда. Подобным образом, онкологи давно стали заниматься скринингом и профилактикой рака легких путем уменьше-

ния курения табака в общей популяции, а теперь гепатологи поняли, что они не смогут продолжать лечить терминальную стадию болезни печени, не убрав основную причину – алкоголь.

Почему психиатрия так далеко отстает от других специальностей в использовании профилактических подходов. Это не всегда было так. В период доминирующего положения психоанализа, с 1940-х по 1970-е гг., психиатры часто давали советы по улучшению психического здоровья, например, более либеральное воспитание детей. На самом деле, A. Gregg в 1944 году в Американской Психиатрической Ассоциации утверждал, что: «[психиатрии] найдется применение... в человеческих взаимоотношениях между нормальными людьми – в национальной и международной политике, между расами, между трудом и капиталом, в правительстве, в жизни семьи, в образовании, в любом виде человеческих взаимоотношений, как в межличностных, так и межгрупповых»<sup>3</sup>.

С упадком психоанализа, однако, психиатрия ограничилась клиникой, и идея профилактики исчезла из поля зрения. Декада Головного мозга (The Decade of the Brain) с 1990 по 1999 гг. концентрировалась в основном на «исследовании головного мозга» со все более изощренной нейронаукой, визуализационными и генетическими технологиями. Но улучшенное знание того, как «работает» головной мозг, не приводит к уменьшению распространенности психических расстройств.

Как обозначено Fusar-Poli и соавт., повторное появление интереса к профилактике в психиатрии прошло с появлением третичной (целенаправленной) профилактики в виде подразделений по раннему вмешательству для пациентов с первым эпизодом психоза. Они показали свою способность улучшать состояние пациента и высокую затрато-эффективность. Последовательное, вторичная (выборочная) профилактика в форме выделения «группы риска развития психоза» («at risk mental state») была предложена McGorry и Yung в Австралии, и с энтузиазмом была принята академическими центрами в США и Европе. Парадигма «группы риска развития психоза» привнесла новый образ мысли о профилактике психических рас-

стройств, и, как Fusar-Poli и соавт. отмечают, теперь расширилась, чтобы включить трансдиагностический подход и в целом сконцентрироваться на психическом здоровье молодых людей. К сожалению, данный подход не привел к долгожданному снижению заболеваемости психотическими расстройствами, так как эта модель обслуживания достигает лишь меньшинства тех лиц, у которых в конечном итоге разовьется психоз<sup>4</sup>.

Психиатрия должна двигаться «вверх по течению» и определять возможных кандидатов для вторичной профилактики в детстве, например, имеющих субклинические психотические переживания, задержки развития, психологические и поведенческие проблемы или семейную историю психических расстройств. Сосредоточение на детях с комбинацией этих факторов риска или возможное совмещение их с биологическими показателями может быть кандидатом в качестве профилактического вмешательства. Но каким образом вмешиваться? Было предложено<sup>5</sup>, что «укрепление самооценки, улучшение детско-родительских отношений, поддержка отношений с надежной привязанностью к доверенным другим, усиление социальной и соседской поддержки и уменьшение буллинга – все это принимает участие в улучшении исходов». Имеются достоверные данные, но психиатрия не может действовать в одиночку, чтобы внедрить целый комплекс мероприятий, и требует вовлеченности политических структур.

В медицине универсальная первичная профилактика показала себя как наиболее затрато-эффективное вмешательство по сравнению с «высокотехнологичным» лечением для тех, у кого уже сформировалось заболевание. Убеждение общества не курить табак сохранило больше жизней, чем лечение людей с раком легких или тромбозом коронарных артерий. Имеем ли мы эквивалентные возможности профилактики психических расстройств путем уменьшения воздействия на общую популяцию факторов, увеличивающих риск расстройств? Fusar-Poli и соавт. указывает на возможность уменьшения распространенности психических расстройств путем развития более равноправного общества и отмечает более высокую частоту психических расстройств у

людей, живущих в гетто. Высокая плотность населения, более высокое воздействие стресса, загрязнение и криминал, недостаток зеленых пространств были предложены в качестве факторов, имеющих психотоксический эффект урбанистики. Хотя планирование городов и находится за пределами компетенций специалистов по психическому здоровью, мы можем убедить политические структуры, предоставляя доказательства, что имеется крайняя необходимость реорганизации наших городов для улучшения общественного психического здоровья.

При оценке факторов риска на уровне индивидов, наиболее воспроизводимыми факторами риска являются акушерские осложнения, жестокое обращение с детьми, миграция, неблагоприятные жизненные события и тяжелое злоупотребление каннабисом<sup>6</sup>. Улучшенный уход за новорожденными, поддержка положительного родительства, уменьшение бедности и доходного неравенства могут принести плоды для последующих поколений<sup>7</sup>. Но имеется экстренная необходимость воздействовать на один фактор риска, который растет как по силе, так и по распространенности, – употребление каннабиса.

Всемирный тренд по увеличению употребления марихуаны, особенно

высокоактивных вариантов, требует профилактического подхода<sup>8</sup>. Транс-Европейское исследование оценило, что в Лондоне и Амстердаме 30% и 50% новых психозов соответственно могли бы быть предотвращены, если бы никто не курил высокоактивный каннабис. Риск развития психотических расстройств повысился 5-кратно у тех, кто ежедневно употребляет высокоактивный каннабис, в сравнении с теми, кто не употреблял его<sup>8</sup>. Этот размер эффекта подобен тому, что связывает асбестоз и рак легких, но исход происходит гораздо раньше в жизни. Мы не можем просто ждать в наших отделениях и пунктах экстренной помощи, чтобы лечить возрастающее число молодых людей с психозами, связанными с употреблением каннабиса. Есть многое, чему можно научиться из программы общественного обучения, внедренной в Исландии за последние 20 лет, где произошло значительное уменьшение объема употребления алкоголя, табакокурения и курения каннабиса среди молодых людей<sup>9</sup>.

Пришло время специалистов в области психического здоровья открыто высказаться о рисках тяжелого злоупотребления каннабисом вызывать психоз и другие проблемы психического здоровья. Пришло время выхо-

дить из клиник, понять первоосновы и встретиться с главной задачей общественной психиатрии.

**Robin M. Murray<sup>1</sup>, Mary Cannon<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK;

<sup>2</sup>Royal College of Surgeons of Ireland, Education & Research Centre, Beaumont Hospital, Beaumont, Ireland

Перевод: Шишорин Р.М. (Москва)

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

#### Библиография

1. Wahlbeck K. World Psychiatry 2015;14:36-42.
2. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. World Psychiatry 2021;20:200-21.
3. Murray RM. Lancet 1979;1:255-8.
4. Ajnakina O, David AS, Murray RM. Psychol Med 2019;49:529-34.
5. Healy C, Cannon M. Am J Psychiatry 2020;177: 285-7.
6. Stilo SA, Murray RM. Curr Psychiatry Rep 2019; 21:100.
7. Cannon M, Healy C, Clarke MC et al. Lancet Psychiatry 2020;7:372-3.
8. Murray RM, Hall W. JAMA Psychiatry 2020;77: 777-8.
9. Kristjansson AL, Mann MJ, Sigfusson J et al. Health Promot Pract 2020;21:62-9.

DOI:10.1002/wps.20868

## Полным ходом к третичной профилактике психоза

Woods SW, Choi J, Mamah D. Full speed ahead on indicated prevention of psychosis. World Psychiatry. 2021;20(2):223-224. doi:10.1002/wps.20851

Fusar-Poli и выдающиеся коллеги<sup>1</sup> закончили их энциклопедический обзор по профилактике в психиатрии призывом властей к борьбе с неравенством в психическом здоровье молодежи и ко вкладу в улучшение социальных факторов: образования, трудоустройства, социального ухода, жилищных условий, уголовного правосудия, уменьшения бедности, социального страхования/материальной помощи, развития общества и иммиграции. Мы твердо поддерживаем точку зрения Fusar-Poli и соавт. по этому поводу и добавили бы к этому списку социальную справедливость и общественную безопасность. Ученые как отдельные лица и их учебные заведения, а также профессиональные организации должны помогать властям продвигать психическое здоровье молодежи как высший приоритет.

Мы благодарим Fusar-Poli и соавт. за их академический обзор по профилактическим принципам и в частности за их упоминание, что и концепция обще-

ственного здравоохранения, и концепция Всемирной Организации Здравоохранения предоставляет возможность того, что некоторые расстройства несут риск развития других расстройств и концептуальные границы между профилактическими и лечебными мерами могут быть проницаемыми. Мы часто слышим в академических обсуждениях, что меры должны быть либо профилактическими, либо лечебными, и что диагностическая единица должны быть определена и названа либо по величине риска, либо по степени тяжести, как, например, с клинически высоким риском (*clinical high risk (CHR)*)<sup>2</sup> и ослабленным психозом, или с продвинутой стадией болезни Альцгеймера и мягким когнитивным снижением.

Мы долгое время считали, что одинаковые меры могут оказать как лечебный, так и профилактический эффект, и что группа клинически высокого риска является одновременно и расстройством, и указателем риска будущих более тяжелых расстройств.

В данном контексте термин «синдром риска» (*«risk syndrome»*)<sup>3</sup> может быть более предпочтительным.

Однако мы можем разойтись во взглядах с Fusar-Poli и соавт. по поводу относительных ролей универсальной и избирательной профилактики. Несмотря на обещание таких вмешательств, как фосфатидилхолин и фолиевая кислота, протестированных на косвенных биомаркерах, в обширном обзоре авторов, к сожалению, выявлено мало универсальных или избирательных вмешательств, которые соответствуют стандартам эффективности, рентабельности и реализации для снижения заболеваемости любыми психическими расстройствами. Заявление авторов, что универсальные подходы в общественном здравоохранении несут в себе мощнейший потенциал по уменьшению профиля риска всей популяции, кажется основанным не на эмпирических доказательствах, а скорее на теоретическом потенциале.



В соответствии с этим мы выражаем несогласие с концептуальным Рисунком 1 авторов, частично являющимся основанием для их защиты универсальной профилактики. Рисунок показывает, что универсальная профилактика сдвигает влево кривую между спектром риска и количеством людей таким образом, что окажется, что не остается людей в группе самого высокого риска, которые потребуют избирательную профилактику. Вместо сдвига на интервал по оси X кривой нормального распределения, при универсальной профилактике мы ожидаем увидеть искажение кривой таким образом, что интервалы по X отражающий риск остаются фиксированными, левая часть становится более наклонной и высокой, отражая большее количество людей с меньшим риском, и правая сторона уплощается, указывая на меньшее, но не нулевое число людей с высоким риском.

В нашем измененном представлении будет непрерывная потребность в избирательной профилактике даже при условии успешной универсальной профилактики. Такая ситуация кажется такой, которая возникла в верном примере с уменьшением табакокурения в популяции, где количество новых случаев немелкоклеточного рака легких уменьшилось благодаря антитабачным мерам, но все же не исчезло совсем<sup>4</sup>.

Fusar-Poli и соавт. действительно отстаивают комбинацию универсальной и избирательной профилактики, и мы сугубо поддерживаем эту защиту. Пример немелкоклеточного рака легких<sup>4</sup>, где смертность уменьшилась быстрее, чем заболеваемость, благодаря доступности эффективных новых методов лечения, показывает ценность как минимум третичной профилактики и потенциальную роль избирательной профилактики даже в контексте эффективной универсальной профилактики.

Рассматривая синдром очень высокого риска в качестве основы для избирательной профилактики психоза, мы видим, что одно из последних критических замечаний, повторенных Fusar-Poli и соавт., вытекает из когортного отчета NEMESIS-2 о том, что предшествующие расстройства настроения составляют большую часть случаев клинического психоза, чем психотические симптомы<sup>5</sup>. Мы видим три важных ограничения данных NEMESIS-2, которым было уделено мало внимания.

Во-первых, псевдопсихотические переживания, измеренные опросниками и неклиническими интервью в общей популяции, не сравнимы с клинически установленным синдромом очень высокого риска<sup>6</sup>. Во-вторых, временные точки в NEMESIS-2 были разделены тремя годами. Частично проспективные данные показывают, что средняя длительность симптомов очень высокого риска два года и меньше у двух третей пациентов, переходящих в психоз<sup>7</sup>, что говорит о том, что развитие псевдопсихотических симптомов до психоза могло быть упущено вследствие дизайна NEMESIS-2 в примерно половине случаев. В-третьих, и что наиболее важно, средний возраст участников когорты на момент второй временной точки был 47,7 года, что сильно старше, чем диапазон от 12 до ранних 30 лет, в котором сообщалось, что очень высокий риск был способен предсказать психоз, и в котором частота психоза, как известно, самая высокая<sup>8</sup>. Как следствие этих ограничений, с нашей точки зрения, данные NEMESIS-2 лишь частично имеют отношение к значению очень высокого риска как основы для избирательной профилактики.

Принимая во внимание доказательства успеха профилактических мер для очень высокого риска, Fusar-Poli и соавт.<sup>1</sup> верно отмечают, что метааналитические свидетельства на сегодня являются противоречивыми и что клинические исследования, в которых основным результатом является переход в психоз, требуют очень больших размеров выборки. Но мы на самом деле не теряем надежды. Этой прошедшей осенью Национальный Институт Психического Здоровья США (*the US National Institute of Mental Health*) и Фонд Национального Института Здоровья (*the Foundation for the National Institutes of Health*) анонсировали Ускоренное Медицинское Партнерство по Шизофрении (*Accelerated Medicines Partnership in Schizophrenia (AMP SCZ)*), совместные усилия по улучшению ранних мероприятий для лиц с очень высоким риском<sup>9</sup>. Эта инициатива стремится определить параметры будущих клинических исследований по изменяющимся исходам у лиц с очень высоким риском, таких как социальное функционирование или аттенуированные позитивные симптомы. Эти изменяющиеся ожидаемые результаты могут также служить в ка-

честве косвенных показателей по уменьшению частоты психопатологии, которые могут быть изучены сразу после введения нового лечения в клиническую практику через методы эпидемиологии.

В заключение, наша точка зрения не только о том, что комбинированный универсальный и избирательный подход, вероятно, является лучшим способом профилактики психоза в будущем, но также что синдром очень высокого риска психоза продолжает давать возможности для избирательного компонента профилактики. Мы осведомлены о возможных ошибках, работая в поле очень высокого риска, но нам приятно думать, что мы выбираем это поле, потому что оно предлагает наилучшие возможности в психиатрии для улучшения общественного здоровья, а не потому, что мы убеждены в том, что оно дает наилучшие возможности для общественного здоровья, потому что мы выбрали его.

**Scott W. Woods<sup>1,2</sup>, Jimmy Choi<sup>3</sup>, Daniel Mamah<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, and Child Studies Center at Yale, New Haven, CT, USA; <sup>2</sup>Connecticut Mental Health Center, New Haven, CT, USA; <sup>3</sup>Olin Neuropsychiatry Research Center, Hartford Healthcare Behavioral Health Network, Hartford, CT, USA; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, Washington, WA, USA

Перевод: Шишорин Р.М. (Москва)  
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

#### Библиография

1. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
2. Woods SW, Bearden CE, Sabb FW et al. *Schizophr Res* 2021;227:10-7.
3. Woods SW, Walsh BC, Saks JA et al. *Schizophr Res* 2010;123:199-207.
4. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ et al. *N Engl J Med* 2020;383:640-9.
5. Guloksuz S, Pries LK, ten Have M et al. *World Psychiatry* 2020;19:199-205.
6. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Gaebel W et al. *World Psychiatry* 2018;17:107-8.
7. Powers AR, Addington J, Perkins DO et al. *Schizophr Res* 2020;216:443-9.
8. Sullivan SA, Kounali D, Cannon M et al. *Am J Psychiatry* 2020;177:308-17.
9. US National Institute of Mental Health. *Accelerating Medicines Partnership – Schizophrenia (AMP SCZ)*. <https://www.nimh.nih.gov>.

DOI:10.1002/wps.20851

# Большинство лиц, имеющих риск, не заболеют психическим расстройством: ограниченная прогностическая сила факторов риска

Cuijpers P, Smit F, Furukawa TA. Most at-risk individuals will not develop a mental disorder: the limited predictive strength of risk factors. *World Psychiatry*. 2021;20(2):224-225. doi:10.1002/wps.20852

Важной проблемой превентивной психиатрии является ограниченная прогностическая сила всех известных факторов риска психических расстройств, что означает, что большая часть лиц, которые были оценены как имеющие риск, имеют лишь небольшую вероятность развития психического расстройства в течение последующего периода в их жизни. Fusar-Poli и соавт.<sup>1</sup> сделали отличный обзор текущего положения дел превентивной психиатрии, и они касались этой проблемы несколько раз. Однако мы думаем, что это ключевая проблема, которая заслуживает больше исследования, потому что она может дать направления для продвижения профилактики вперед.

Проблема низкой прогностической силы факторов риска частично касается разных приоритетов эпидемиологических исследований и профилактической науки. При эпидемиологическом исследовании относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ) часто являются основными индикаторами силы ассоциации между фактором риска и показателем здоровья. Однако эти показатели имеют лишь ограниченную ценность в профилактической науке.

Например, если распространенность психических расстройств в следующем году будет 1% популяции и ОР группы риска равен 4, то это значит, что 4% этой группы риска заболеют психическим расстройством вместо лишь 1% общей популяции. Эпидемиологические исследователи часто останавливаются, когда обнаруживают (значимый) ОР, равный 4, потому что это означает явную группу высокого риска. Однако это недостаточно для профилактической науки. Профилактическое мероприятие для группы с риском 4% (вместо 1%) все еще означает, что почти все люди с этим фактором риска (96%) не заболеют расстройством. Предполагаем, что профилактическое мероприятие может уменьшить этот риск с 4 до 2%. Это означает, что в мероприятии из 100 испытуемых с высоким риском, 96 не заболели бы психическим расстройством в любом случае, и из 4, кто заболел бы, только двое получают пользу от профилакти-

ческого эффекта. Это и не рентабельно, и не этично.

К сожалению, хоть высокие ОР и ОШ часто обнаруживаются в эпидемиологических исследованиях, практически все факторы риска в области психических расстройств страдают от низкой прогностической силы. Наличие родителя, страдающего психическим расстройством, часто дается в качестве примера группы с исключительно высоким риском. Одно исследование указывает, что 505 из таких детей заболеют депрессией к 20 годам<sup>2</sup>, что сильно больше, чем для любого другого фактора риска психического расстройства. Но с точки зрения профилактического мероприятия даже такая увеличенная частота заболеваемости все еще проблематична. Предполагаем, что развитие депрессии начинается в 12 лет и равномерно разделено на последующие 8 лет. Это значит, что на каждый год лишь 6% от этих детей заболеют депрессией. Предложение профилактической меры для группы, в которой 94% не заболеют расстройством в следующий год, остается все еще сомнительным.

Скрининг лиц на наличие высокого риска имеет сравнимые проблемы. Например, положительный тест на высокий риск психоза, как было обнаружено, связан с 6% риском развития психоза в течение жизни<sup>3</sup>. Это означает, что 94% тех, кто имеют положительный результат, не заболеют психозом в течение жизни, и это может быть спорно, что в данных случаях должны использоваться профилактические вмешательства<sup>4</sup>.

Таким образом, с точки зрения профилактических вмешательств ОР и ОШ явно не являются достаточными в качестве показателей риска. Абсолютный риск развития расстройства в течение приемлемой временной рамки был бы лучшим показателем. В дополнение, нам нужно учитывать распространенность факторов риска в популяции (распространенность воздействия), так как это указывает на размер популяции, которой должны проводиться вмешательства.

Например, известно, что женщины имеют больший риск развития депрессивного расстройства, но вмешательство для половины популяции просто

ни выполнимо, ни рентабельно (кроме всех этических проблем). С другой стороны, вмешательство для маленькой группы (например, с малой распространенностью воздействия) и для высокого риска могут быть полезными для отдельного участника, но оно не приведет к большому влиянию на заболеваемость расстройством в общей популяции. Отсюда следует, что с точки зрения профилактического вмешательства нам требуется определить популяцию со средней распространенностью (потому что в ином случае затраты на вмешательство будут слишком высоки), но в этой популяции должно появляться как можно больше новых случаев, что означает, что абсолютный риск является максимально высоким для этой конкретной группы.

Наконец, профилактические вмешательства должны максимально уменьшать заболеваемость расстройством в популяции. С этой позиции слабая прогностическая сила большинства показателей риска остается так же проблематичной, потому что чем ниже заболеваемость в популяции, тем больше должно быть рандомизированное исследование с целью обеспечения достаточной статистической мощности, чтобы было возможно показать значимое снижение заболеваемости<sup>5</sup>. Например, если бы мы могли определить группу высокого риска с 25% заболеваемостью в течение следующего года и имели вмешательство, которое способно уменьшить заболеваемость до 17%, нам бы понадобилось исследование, включающее около 1000 участников (принимая альфа за 0,05, 80% мощность и 20% отсев)<sup>5</sup>.

Как эта проблема низкой прогностической мощности большинства факторов риска может быть решена? Одним возможным решением является обращение внимания на комбинации факторов риска, которые определяют бы максимально малые группы, но в то же время отвечали бы за максимально большее число новых случаев. К примеру, в одном исследовании взрослого населения, мы обнаружили, что люди с подпороговой депрессией, функциональными ограничениями, малым кругом общения и женским полом составляли 8% популяции, но они объясняли 24% новых случаев заболеваний депрессией<sup>6</sup>.

Соответствующим решением является разработка прогностического инструмента для выявления лиц с увеличенным риском развития психических расстройств. Метод PredictD был изучен в нескольких масштабных европейских эпидемиологических исследованиях<sup>7</sup>. Аналогичный метод был разработан в США<sup>8</sup>. Эти методы основаны на хорошо установленных предикторах развития депрессии. Они подсчитывают точный личностный риск развития депрессивного расстройства в течение будущего года. К сожалению, эти методы не решают проблему низкой специфичности известных факторов риска<sup>1</sup>.

Однако цифровизация нашего общества и успехи в эпидемиологии привели к большим массивам данных, которые могут улучшить такие подходы с помощью технологий машинного обучения.

В дополнение к выявлению групп высокого риска с большей определенностью нам также требуются лучшие вмешательства. Вклад профилактических вмешательств зависит не только от абсолютного риска в целевой груп-

пе, но и от их способности уменьшать этот риск. Некоторые стратегии могут усилить эффекты вмешательств. Например, концентрируясь на множестве расстройств вместо одного единственного, абсолютный риск в целевой группе может быть выше и эффекты могут проявиться легче в профилактических исследованиях<sup>9</sup>. Методы поэтапного назначения, в которых люди с риском находятся под наблюдением в течение времени, могут также улучшить показатели, хотя не были подтверждены во всех исследованиях.

Мы делаем вывод, что прогностическая сила большинства факторов риска развития психических расстройств низка и выявление популяций с ультравысоким риском является ключевым для дальнейшего развития профилактической психиатрии.

**Pim Cuijpers<sup>1</sup>, Filip Smit<sup>2</sup>, Toshi A. Furukawa<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>2</sup>Trimbos

Institute, Utrecht, The Netherlands; <sup>3</sup>Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine, School of Public Health, Kyoto, Japan

Перевод: Шишорин Р.М. (Москва)

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

#### Библиография

1. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
2. Weissman MM, Wickramaratne P, Nomura Y et al. *Am J Psychiatry* 2006;163:1001-8.
3. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. *World Psychiatry* 2015;14:322-32.
4. Moritz S, Gaweda L, Heinz A et al. *Psychol Med* 2019;49:2134-40.
5. Cuijpers P. *Am J Psychiatry* 2003;160:1385-91.
6. Smit F, Ederveen A, Cuijpers P et al. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:290-6.
7. King M, Walker C, Levy G et al. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1368-76.
8. Wang JL, Sareen J, Patten S et al. *J Epidemiol Community Health* 2014;68:418-24.
9. Van 't Veer-Tazelaar PA, van Marwijk HWJ, van Oppen P et al. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:297-304.

DOI:10.1002/wps.20852

## Пренатальная профилактика психических расстройств и расстройств развития у детей на популяционном уровне

Freedman R, Hunter SK, Law AJ, Hoffman MC. Prenatal prevention of psychiatric illness and childhood development population-wide. *World Psychiatry*. 2021;20(2):226-227. doi:10.1002/wps.20853

Fusar-Poli и соавт.<sup>1</sup> всеобъемлюще описали серию этапов развития, которые ведут к психозам и соответствующим психиатрическим расстройствам. Эта перспектива особенно актуальна при рассмотрении пренатальных вмешательств. Несколько столпов доказательств поддерживают точку зрения, что пренатальный период является первым этапом развития по направлению к психозу.

Первым столпом являются эпидемиологические данные, полученные из исследований случай-контроль, которые указывают на материнские неблагоприятные факторы, такие как пренатальное голодание и инфекции, в качестве факторов риска психоза в дальнейшем. Вторым столпом являются молекулярные данные о том, что значительная группа генов, связанная с психозом, экспрессируемых в мозге плода до рождения, значительней, чем после рождения<sup>2</sup>.

Третий столп представлен секционными материалами лиц с психозом, которые дают информацию о созрева-

нии возбуждающей и тормозящей нейротрансмиссии, которая в норме происходит в ходе гестации. В мозге лиц, страдающих шизофренией, не завершено нормальное дородовое созревание глутаматных рецепторов – от более низкой аффинности, более медленного действия NMDA-рецепторов до более высокой аффинности, более быстро действующего каинатного типа рецепторов<sup>3</sup>. А также не завершено созревание хлоридных транспортеров, которые поддерживают тормозную активность ГАМК-рецепторов, от менее эффективных эмбриональных NKCC1 до более эффективных зрелых KCCN2<sup>4</sup>.

Эти нарушения во время гестационного созревания, по-видимому, необратимы в течение жизни индивида. Более того, вероятный функциональный результат – мозг, который обрабатывает информацию медленней и менее эффективно, соответствует пожизненному дефициту пациентов с шизофренией, включая их хорошо известный дефицит в скорости обработ-

ки информации. Способность нейрокогнитивных и фармакологических вмешательств улучшать этот дефицит у пациентов после рождения ограничена. Профилактика после рождения важна, как изложено Fusar-Poli и соавт., но это затруднено потребностью компенсировать недостаточность развития до рождения, которая обычно необратима.

Несмотря на данные, поддерживающие потенциальную пользу пренатального вмешательства, его эффективность в профилактике психоза тяжело установить из-за его отдаленности от психоза во взрослом возрасте диагностического выявления. Очевидным отдаленным аспектом является временной. Результаты пренатальных вмешательств, введенных сейчас, могут быть оценены лишь спустя десятки лет после, когда клиницисты и исследователи, которые разработали и выполнили это вмешательство, могут быть давно забыты. Вторым отдаленным аспектом является отсутствие нейробиологической связи ранних эффектов



пренатальных вмешательств в детстве на психоз. Так как у малого числа новорожденных в пренатальных исследованиях достоверно развивается шизофрения, то исходом для большинства новорожденных будет более общее улучшение в их поведении и когнитивных функциях. Ни один тест в раннем детстве не определяет новорожденных, которые могли бы заболеть шизофренией, если бы не было вмешательства.

В нашей работе, как процитировано в обзоре Fusar-Poli и соавт., мы рассматривали уменьшенную распространенность физиологической дисфункции у новорожденных, матери которых получали фосфатидилхолин в сравнении с плацебо. Фосфатидилхолин – пищевая добавка, являющаяся источником холина, необходимого для активации плодного альфа 7-никотинового ацетилхолинового рецептора. Ген CHRNA7 рецептора ассоциирован с шизофренией и связанных психических заболеваний и экспрессируется в мозге до рождения сильнее, чем после рождения<sup>2</sup>. Активация альфа 7-никотиновых рецепторов является критически важным механизмом созревания как глутаматергических рецепторов, так и ГАМК-связанных транспортеров хлора<sup>5</sup>. Физиологическая дисфункция, частичная недостаточность торможения мозгового вызванного ответа на повторяющиеся слуховые стимулы, которые имеются у многих людей с шизофренией, указывает, что эти нейротрансмиттерные механизмы функционируют неоптимально<sup>6</sup>. Мы наблюдали нормальное торможение вызванных ответов чаще у новорожденных в группе, где матери получали фосфатидилхолин, чем в группе плацебо.

Fusar-Poli и соавт. отметили, что положительные эффекты фосфатидилхолина на физиологические дисфункции, обнаруженные при шизофрении и связанных психических расстройствах, являются косвенными маркерами профилактики психоза. По мере взросления дети, чьи матери получали фосфатидилхолин в виде пищевой добавки, также имели положительные эффекты на поведение, связанные с их положительной физиологической реакцией как новорожденных. У этих детей было меньше проблем со вниманием и социальным отчуждением в сравнении с детьми, матери которых получали плацебо<sup>6</sup>. И наоборот, повышенные проблемы со вниманием и социальным отчуждением были оценены ретроспективно у детей, которые позднее заболели шизофренией, в сравнении с теми, кто не заболел<sup>7</sup>. Пренатальное добавление фосфатидилхолина, по-видимому, позволяет

детям избежать путь нарушенного развития, который является типичным для лиц, которые позднее заболевают шизофренией во взрослом возрасте.

Улучшение внимания и социального функционирования в раннем детстве не является ни профилактикой психических расстройств, но даже ни просто косвенным маркером. Дети с улучшенным вниманием и социальным поведением получают пользу в будущем в школе, несмотря на то, если им предназначено стать психотическими. Основываясь на низкой частоте психоза, эти более общие эффекты добавки фосфатидилхолина могут быть так же важны для благополучия общей популяции, как и специфическое воздействие на психоз. Если профилактические меры в психиатрии сфокусированы исключительно на предотвращении психических заболеваний, то мы можем упустить более широкую пользу.

Уникальные аспекты психотических заболеваний, включая психотический эпизод в позднем подростковом возрасте, определенно заслуживают изучения. Но лица, которые не перешли в психоз, большинство пациентов с продромальными или аттенуированными симптомами имеют проблемы со вниманием и другие симптомы когнитивного дефицита, схожие с теми лицами, которые перешли в психоз. Этот когнитивный дефицит является инвалидирующим, несмотря на то, стало ли лицо психотическим или нет<sup>8</sup>. Нейропсихологические исследования пациентов с шизофренией обнаруживают, что внимание и обучение, а не психотические симптомы, имеют наибольшее влияние на неблагоприятные исходы большинства пациентов. Текущие исследования полногеномных ассоциаций, которые теперь определяют сотни генов, связанных с шизофренией, а также с нарушениями развития, поддерживают тезис о том, что часть молекулярной патологии шизофрении связана с общим развитием мозга, которое лежит в основе социального поведения, внимания и других функций мозга.

Эти клинические и генетические данные предлагают расширенную концептуализацию шизофрении как общего изменения процесса развития нервной системы, а не как исхода специфического патогенеза психоза. Эта реконцептуализация согласуется с общей характеристикой популяционных мер первичной профилактики: полезные эффекты на развитие, которые распространяются широко за пределы узкой цели. Фолиевая кислота, например, имеет положительное влияние на когнитивные функции и поведение в дополнение к использованию ее по по-

казанию против spina bifida и волчьей пасти. Витамин Д, добавленный в пренатальные витамины для поддержания развития костной ткани, по-видимому, может быть полезен в профилактике расстройств аутистического спектра и шизофрении. Таким образом, фолиевая кислота, витамин В и теперь холин вместе с другими первичными вмешательствами для защиты среды матки как часть надлежащего акушерского ухода, имеют более широкие полезные эффекты для детей, вдобавок к возможной профилактике поздних психических расстройств. Примером может служить значительный протективный эффект пренатального холина на развитие внимания у потомков женщин, которые контактировали с респираторными вирусами во время беременности<sup>9</sup>. Эти данные могут предоставить руководство для лечения беременных женщин во время пандемии COVID-19, чтобы их дети не могли добавить еще один камень в столп доказательств, связывающих внутриутробную инфекцию с шизофренией.

Наиболее благоприятные эффекты проявятся в раннем детстве, задолго до того, как можно будет определенно установить профилактические эффекты при психозах и других психических заболеваниях. Если будущие семьи должны увидеть преимущества улучшения поведения и познания в детстве с возможной профилактикой психоза, психиатрия не может быть единственной дисциплиной, пропагандирующей эти пренатальные вмешательства. Пренатальные питательные вещества, такие как холин, которые оказывают благотворное влияние на раннее детство, требуют широкого признания акушерами и специалистами по перинатологии, врачами семейной медицины, акушерами и педиатрами. Рабочие отношения с акушерами для оценки перинатальной депрессии – это модель того, что должно произойти, чтобы холин и другие первичные профилактические мероприятия в дородовой период стали действительно массовыми.

Позиция этого комментария произошла из дискуссии автора с покойным R.G. Ross. Эта работа была поддержана the US National Institute of Child Health and Human Development (K12HD 001271-11), the US National Center for Advancing Translational Sciences (UL1 TR001082), the Institute for Children's Mental Disorders, и the Anschutz Foundation.

**Robert Freedman<sup>1</sup>,  
Sharon K. Hunter<sup>1</sup>,  
Amanda J. Law<sup>1-3</sup>,  
M. Camille Hoffman<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA;

<sup>2</sup>Department of Cell and Developmental Biology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA; <sup>3</sup>Department of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA; <sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Maternal and Fetal Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA

Перевод: Шишорин Р.М. (Москва)  
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

#### Библиография

1. Fusar-Poli P, Correll C, Arango C et al. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
2. Birnbaum R, Jaffe AE, Hyde TM et al. *Am J Psychiatry* 2014;171:758-67.
3. Kerwin R, Patel S, Meldrim N. *Neurosci* 1990; 39:25-32.
4. Hyde TM, Lipska BK, Ali T et al. *J Neurosci* 2011; 31:11088-95.
5. Lozada AF, Wang X, Goukko NV et al. *J Neurosci* 2012;32:7651-61.

6. Ross R, Hunter SK, Hoffman MC et al. *Am J Psychiatry* 2016;173:509-16.
7. Rossi A, Pollice R, Daneluzzo E et al. *Schizophr Res* 2000;44:121-8.
8. Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS et al. *Am J Psychiatry* 2011;168:800-5.
9. Freedman R, Hunter SK, Law AJ et al. *J Psychiatr Res* 2020;128:1-4.

DOI:10.1002/wps.20853

## Профилактика в психиатрии: роль эпигенетики?

Domschke K. Prevention in psychiatry: a role for epigenetics? *World Psychiatry*. 2021;20(2):227-228. doi:10.1002/wps.20854

В своей знаковой статье по текущему состоянию знаний в области профилактической психиатрии, Fusar-Poli и соавт. установили, что «надежные генетические и средовые эпидемиологические знания требуются для обоснования доказательных профилактических подходов». Действительно, с целью наиболее эффективного подбора избирательных и направленных профилактических вмешательств по индивидуальному потребностям, необходимы валидные биологические и биографические панели маркеров, предсказывающие риск болезни в будущем.

Классическая модель уязвимость-стресс и расширенная модель уязвимость-стресс-преодоление предполагают сложное взаимодействие биологических, в частности генетических, факторов как с негативными, так и с позитивными влияниями окружающей среды в формировании спектра риска и устойчивости к психическим расстройствам<sup>2</sup>. Однако, как верно установлено авторами<sup>1</sup>, в настоящий момент имеется «недостаток валидных биомаркеров риска», и «разница, объясняемая [оценками полигенного риска], все еще слишком мала для реализации в селективной профилактике и не обеспечивает особых нейробиологических целей». Другими словами, пока поле генетических исследований, включая исследования геносредовых взаимодействий и полногеномных подходов, не выполнило своего изначального обещания однозначно распутать патогенетические механизмы психических расстройств. Следовательно, на настоящем этапе генетические маркеры действительно не подходят в качестве валидных биомаркеров для обоснования направленных профилактических вмешательств.

Однако в последние годы накапливается все больше доказательств того, что эпигенетические механизмы, такие

как метилирование ДНК и модификация гистонов, решающим образом управляют функцией генов, выходящей за рамки изменения самой ДНК, и динамически реагируют на воздействия окружающей среды<sup>3</sup>. В соответствии с этим было высказано предположение, что эпигенетические маркеры представляют собой адаптивный (или неадаптивный) механизм перед лицом экологических проблем, «молекулярное воплощение биографии», «биологическое архивирование» травмы, невзгод, образа жизни и социокультурного контекста на перекрестке между биологией и окружающей средой.

Таким образом, за пределами статического генетического уровня пластические эпигенетические механизмы, по-видимому, имеют особое значение для придания риска или устойчивости к психическим расстройствам. Соответственно, эпигенетические характеристики, такие как изменения в метилировании ДНК в крови или слюне, были связаны с некоторыми фенотипами психических расстройств<sup>4,5</sup>. Кроме того, имеются первоначальные доказательства того, что периферические эпигенетические маркеры могут быть изменены с помощью психотерапевтических вмешательств, таких как когнитивно-поведенческая терапия, было показано, что паттерны метилирования ДНК, связанные с этим заболеванием, «нормализуются» в ответ на лечение<sup>5</sup>. В целом эти результаты свидетельствуют о большом потенциале эпигенетических характеристик для представления: а) прогностических маркеров риска расстройств, отражающих как биологическую, так и биографическую уязвимость, и б) пластичных целей для профилактических вмешательств.

Действительно, у растений имеется достаточно доказательств наличия эпигенетической памяти об устойчивости к патогенам окружающей сре-

ды, что было предложено в качестве потенциального нового направления в предотвращении заболеваний в культурах<sup>6</sup>. Кроме того, онкологические исследования выявили многочисленные эпигенетические мишени в лечении рака, такие как гистондеацетилазы (*HDAC*) или ДНК-метилтрансферазы (*DNMTs*), которые могут дополнительно обосновывать стратегии профилактики различных заболеваний<sup>7</sup>.

Что касается психических расстройств, то в исследовании, посвященном влиянию рандомизированной контролируемой программы профилактики, ориентированной на семью (*Strong African American Families, SAAF*), было выявлено, что симптомы депрессии у родителей предсказывают ускоренное эпигенетическое старение у потомства и, в свою очередь, профилактическое вмешательство обеспечивает защитный эффект против эпигенетического старения<sup>8</sup>.

Кроме того, было показано, что вмешательство в образ жизни, такое как физическая активность, которая, как считается, способствует укреплению психического здоровья, влияет на эпигенетические механизмы. Наконец, область «психиатрии питания» недавно пополнилась доказательствами того, что фолиевая кислота и витамин В<sub>12</sub> влияют на состояние метилирования ДНК. В свою очередь, пищевые добавки или эпигенетические модификаторы, такие как природный донор метильной группы S-аденозилметионин, были предложены в качестве перспективных добавок в профилактике психических расстройств<sup>5</sup>.

Учитывая это растущее количество доказательств возможной роли эпигенетических процессов в качестве целевых маркеров риска в селективной и направленной профилактике психических расстройств, необходимы дальнейшие исследования – в идеале, рас-

ширяющиеся до уровня эпигенома и окружающей среды, а также применение продольного дизайна исследования, охватывающего критические временные окна манифестации психического расстройства, – для проверки и подтверждения потенциала эпигенетических характеристик, чтобы интегративно отражать как генетический, так и средовой риск, и тем самым обеспечивать уязвимость к возникновению психического расстройства.

Кроме того, необходимы будущие исследования для изучения изменчивости эпигенетических маркеров под влиянием профилактических вмешательств. Они могут включать классические профилактические меры, взятые из когнитивно-поведенческой терапии, а также исследовать психофармакологические варианты, учитывая, что уже сообщалось о влиянии нескольких психоактивных веществ, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антипсихотики, литий и вальпроаты, на эпигенетические механизмы. В этом направлении «эпигенетические препараты», такие как ингибиторы *HDAC* или *DNMT*, если они разработаны достаточно специфично, могут катализировать профилактические эффекты за счет повышения обучаемости и пластичности нейронов.

Однако при проведении этого направления исследований необходимо учитывать некоторые предостережения. Хотя есть некоторые данные исследований на грызунах и макаках – резусах или исследований позитронно-эмиссионной томографии человека (ПЭТ), подтверждающие определенную сопоставимость периферических и центральных эпигенетических процессов, некоторые эпигенети-

ческие сигнатуры, по-видимому, специфичны для тканей или даже клеток, что может ограничить их использование в качестве надежных периферических биомаркеров риска психических расстройств. Кроме того, ряд факторов, влияющих на эпигенетические механизмы, таких как курение, физические упражнения, питание, масса тела, употребление алкоголя и наркотиков или физические заболевания, могут поставить под сомнение обоснованность эпигенетических процессов как маркеров риска психических расстройств. Наконец, в качестве общего положения в исследованиях биомаркеров наряду с такими исследовательскими усилиями должны быть реализованы этические принципы и социальная, а также правовая политика в отношении клинического и научного использования эпигенетической информации.

Суммируя, эпигенетику следует считать перспективной областью исследований в области профилактики психических расстройств. Во-первых, эпигенетические маркеры – как доступные, интегрированные и динамические биосенсоры биологического, а также биографического риска психических расстройств – могут особенно подходить и в качестве индикаторов, и в качестве целей профилактических мероприятий. Во-вторых, эпигенетические процессы – если их можно изменить с помощью избирательных или направленных профилактических мер – могут биологически и, следовательно, механистически придать устойчивость к психическим расстройствам. Наконец, поскольку сообщалось, что эпигенетически запечатленная травма потенциально передается будущим поколениям через зародышевую линию<sup>9</sup>, ус-

пешные профилактические мероприятия, воплощенные в эпигенетических профилях, могут даже способствовать «профилактике сквозь поколения» психических расстройств, предоставляя будущим поколениям эпигенетическую память о способности адаптироваться к меняющейся среде.

Эта работа была частично поддержана Немецким Исследовательским Фондом (the German Research Foundation (проект № 44541416)) and Министерством Науки и Образования Германии (the German Ministry of Research and Education (01EE1402F)).

### Katharina Domschke

Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, and Center for Basics in NeuroModulation, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

Перевод: Шишорин Р.М. (Москва)

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

### Библиография

1. Fusar-Poli P, Correll C, Arango C et al. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
2. Schiele MA, Herzog K, Koller L et al. *Br J Psychiatry* 2020;217:645-50.
3. Schuebel K, Gitik M, Domschke K et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19:pyw058.
4. Schiele MA, Domschke K. *Genes Brain Behav* 2018;17:e12423.
5. Schiele MA, Gottschalk MG, Domschke K. *Clin Psychol Rev* 2020;77:101830.
6. Furci L, Jain R, Stassen J et al. *Elife* 2019;8:e40655.
7. Feinberg AP. *N Engl J Med* 2018;378:1323-34.
8. Brody GH, Yu T, Chen E et al. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57:566-74.
9. Bohacek J, Mansuy IM. *Nat Rev Genet* 2015;16: 641-52.

DOI:10.1002/wps.20854

## Первичные трудности и практические решения в профилактической психиатрии

Reichenberg A, Levine SZ. Primary challenges and practical solutions in preventive psychiatry. *World Psychiatry*. 2021;20(2):228-230. doi:10.1002/wps.20855

Fusar-Poli и соавт.<sup>1</sup> представляют научный и подробный обзор состояния знаний о профилактических подходах в психиатрии. Их статью следует считать обязательной для чтения всем, кто вступает или уже практикует в этой развивающейся области.

Необходимость профилактических подходов в психиатрии очевидна. Согласно Национальному обследованию сопутствующей патологии США (*the US National Comorbidity Survey*)<sup>2</sup>,

национальному репрезентативному опросу населения по психическим расстройствам, каждый второй взрослый в США страдает симптоматическими и функциональными проблемами одного психического расстройства в течение своей жизни. Почти каждый третий взрослый будет страдать от двух или более психических расстройств. К сожалению, как и многое другое в психиатрии, профилактические подходы отстают от общей меди-

цины. Fusar-Poli и соавт.<sup>1</sup> приводят веские аргументы в отношении нескольких важнейших проблем, которые критически препятствуют осуществлению превентивных стратегий. Здесь мы подробно остановимся на некоторых ключевых проблемах, упомянутых в обзоре, и представим набор возможных решений для них.

Главной задачей является поиск тех, кто находится в группе риска. Несмотря на давнюю историю нейробиологи-



ческих исследований, основные причинно-следственные механизмы психических расстройств остаются в основном неизвестными. Оценки симптомов широко используются в психиатрии для выявления лиц, подверженных риску. Однако за пределами специализированных клиник эта стратегия, по-видимому, обречена на провал. В популяционном исследовании, проведенном среди 18–21-летних<sup>3</sup>, наличие симптомов, хотя и было связано с последующей госпитализацией по поводу психических расстройств, имело положительные прогностические значения в диапазоне от 0,54% до 1,99%. Другими словами, для каждого правильно идентифицированного «случая» будет от 50 до 200 «не случаев», которые будут неправильно идентифицированы как «случаи». Такой высокий показатель ложноположительного обнаружения, часто встречающийся при экстраполяции исследований продroma на население в целом, ставит под сомнение полезность современных парадигм, направленных на выявление групп риска для широкомасштабных профилактических мероприятий.

Достижения в области генетических исследований выявили некоторые синдромные случаи различных психических расстройств, однако подавляющее большинство людей с этими расстройствами, и особенно с распространенными расстройствами (депрессия, тревога), являются идиопатическими, с неизвестной этиологией. Целевые биомаркеры недоступны для использования для раннего выявления и/или для эффективного раннего вмешательства. Как отмечают Fusar-Poli и соавт.<sup>1</sup>, только два из 162 периферических биомаркеров были достоверно связаны с психозом, биполярным расстройством или депрессией. В совокупности наше нынешнее отсутствие понимания как основных причинно-следственных механизмов, так и целевых биомаркеров психических расстройств, которые могут быть применены на популяционном уровне, существенно ограничивает превентивные стратегии.

Дополнительная проблема заключается в том, что даже раннее вмешательство часто происходит слишком поздно. Значительные свидетельства из генетики, эпидемиологии, фундаментальной неврологии и нейровизуализации говорят о том, что раннее развитие нервной системы является критическим периодом для риска развития большинства психических расстройств. Почти все психические расстройства распознаются до или в течение второго десятилетия жизни. Тем не менее нетипичное нейробиологиче-

ское развитие, несомненно, предшествует возникновению многих психических расстройств. Например, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что первые признаки когнитивных нарушений у тех, у кого позже разовьется шизофрения, обнаруживаются в возрасте четырех лет, за десятилетия до того, как расстройство обычно диагностируется<sup>4</sup>. Кроме того, мозг наиболее быстро развивается в утробе матери и продолжает развиваться в раннем детстве. Действительно, данные, полученные у детей пациентов с шизофренией, указывают на отклоняющееся раннее, возможно пренатальное, развитие мозга<sup>5</sup>. Следовательно, эти ранние периоды – это те периоды, когда превентивные стратегии, скорее всего, окажут влияние. Fusar-Poli и соавт.<sup>1</sup> выделяют этот пункт, но очевидно, что ориентироваться на этот период развития особенно сложно.

Последняя задача подчеркивает, как мы рассматриваем сопутствующие патологии<sup>2</sup>. Частота сопутствующей патологии в психиатрии высока и соответствует правилу 50%. Примерно половина всех людей с одним психическим расстройством одновременно соответствуют критериям для второго расстройства; половина людей с двумя расстройствами соответствуют критериям для третьего; и так далее. Данные, основанные на многочисленных исследованиях, подчеркивают общее основополагающее измерение, называемое фактором *p*, которое отражает тенденцию к развитию психопатологии. В *the Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study*, проведенном в невыбранной продольной когорте при рождении, более высокие баллы по общей склонности к психопатологии были связаны с нарушением функции мозга в раннем возрасте и нарушениями созревания<sup>6</sup>. Такие выводы способствуют обсуждению категориальных против дименсиональных моделей, которые имеют отношение и к исследованиям и в клинике. В целом, поскольку психические расстройства часто сочетаются, задача клиницистов состоит в том, как ориентироваться на психопатологические аспекты более высокого порядка и фактор *p* без потери специфичности<sup>7</sup>.

Возможный способ решения этих проблем заключается в выявлении тех случаев, которые будут непропорционально способствовать заболеваемости и смертности. Одним из источников интересующих данных является другое исследование *the Dunedin Multidisciplinary Health and Development sample*, показывающее, что 80% бремени для здоровья приходится на 20% случаев<sup>8</sup>. Это исследование показало, что факторы ранней жизни (семейные

социально-экономические характеристики, жестокое обращение, IQ и самоконтроль), сгруппированные в 20% населения, обусловили непропорционально высокий уровень использования медицинских услуг (например, 78% выписанных рецептов и 57% ночей в стационаре). Эти результаты подразумевают, что ранняя жизнь является критическим периодом для профилактических мер для избранной группы населения. Однако существует вероятность злоупотребления этим подходом; слои населения могут страдать от стигматизации. Тем не менее смягчение последствий неблагоприятного положения детей является важнейшей целью, которая, если она будет достигнута в раннем возрасте, может оказать поддержку семьям и детям, а также принести пользу всему обществу.

Второй альтернативой является внедрение универсальной психиатрической профилактики. Общая медицина продвинулась в этой профилактике (например, эффективность вакцин против COVID-19). Доказательных примеров в психиатрии немного, но некоторые из них есть, например, ограничение средств для предотвращения самоубийства и физической активности для предотвращения тревожности и депрессии<sup>9</sup>. Выборочная универсальная профилактика незначительно отличается стратификацией профилактики на большую группу населения (например, употребление питательных веществ беременными женщинами и пожилыми людьми). Более продуманные и простые в применении универсальные стратегии профилактики потенциально способны уменьшить количество психических расстройств. Они могут включать значительные финансовые инвестиции, но также и косвенные выгоды, включая улучшение общего состояния здоровья, безработицу и даже преступность.

Третья альтернатива состоит в том, чтобы ориентироваться не на исход, а на модификатор эффекта для вмешательства. Хотя биомаркеры психических расстройств пока недоступны, хорошо известно, что когнитивные нарушения сопровождают и чаще всего длительно предшествуют возникновению большинства психических расстройств. Существуют также надежные способы измерения когнитивного функционирования и оправданные стратегии вмешательства. Осуществление мероприятий по улучшению когнитивных нарушений в раннем возрасте может быть средством психиатрической профилактики со значительными социальными преимуществами, выходящими за рамки профилактики психиатрических исходов (например, увеличение когнитивного резерва в

среднем возрасте может быть стратегией уменьшения деменции).

Таким образом, существует множество проблем, связанных с реализацией профилактических стратегий в психиатрии. Однако существует явная необходимость, и настало время сделать скачок в направлении способов первичной и вторичной профилактики в критический период ранней жизни и посредством когнитивных способностей.

**Abraham Reichenberg<sup>1</sup>,  
Stephen Z. Levine<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Department of Environmental Medicine and Public Health, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; <sup>2</sup>Department of Community Mental Health, University of Haifa, Haifa, Israel

Перевод: Шишорин Р.М., г. Москва  
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

#### Библиография

1. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
3. Livny A, Reichenberg A, Fruchter E et al. *Am J Psychiatry* 2018;175:351-8.

4. Mollon J, David AS, Zammit S et al. *JAMA Psychiatry* 2018;75:270-9.
5. Birnbaum R, Weinberger DR. *Nat Rev Neurosci* 2017;18:727-40.
6. Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. *Clin Psychol Sci* 2014;2:119-37.
7. Kotov R, Jonas KG, Carpenter WT et al. *World Psychiatry* 2020;19:151-72.
8. Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. *Nat Hum Behav* 2016;1:0005.
9. Firth J, Solmi M, Wootton RE et al. *World Psychiatry* 2020;19:360-80.

DOI:10.1002/wps.20855

## Профилактика психического здоровья должна проводиться синергично на разных уровнях

Nordentoft M, Jeppesen P, Thorup AA. Prevention in the mental health field should be implemented synergically at different levels. *World Psychiatry*. 2021;20(2):230-231. doi:10.1002/wps.20856

Fusar-Poli и соавт.<sup>1</sup> представляют комплексную профилактическую систему для улучшения психического здоровья молодежи. Профилактика в психиатрии не является приоритетным направлением финансирования, что также отражается в относительно небольшом количестве публикаций в этой области. Ответственность за первичную профилактику и укрепление психического здоровья возлагается на социальный и образовательный секторы, и чаще всего отсутствует доказательная база для инициатив.

Несмотря на исследования, показывающие, что риск психических заболеваний связан с трудностями во время беременности и родов, низким социально-экономическим статусом, плохими навыками воспитания детей, отсутствием стимуляции и поддержки в детстве, буллингом, травмами и ранним воздействием алкоголя и наркотиков, инициативы по снижению этих факторов риска привлекли мало научного внимания. Многие можно сделать для улучшения доказательной базы для ранних и широких профилактических мер.

Профилактика психических расстройств требует согласованной и многогранной стратегии, включающей как минимум пять уровней. Первый – это всеобщая первичная профилактика для улучшения благосостояния (например, инициативы на уровне населения, направленные на здоровое детство, такие как усилия по повышению грамотности в области психического здоровья и воспитанию детей в раннем детстве). Вторая – универсальная первичная профилактика для пред-

отвращения патологий развития (например, такие мероприятия, как профилактика преждевременных родов и перинатальной депрессии, а также инициативы по предотвращению издевательств и травматического детского опыта и снижению риска вовлечения подростков в злоупотребление психоактивными веществами). Третья – избирательная первичная профилактика для снижения риска психических заболеваний в группах риска (например, дети, рожденные родителями с психическими заболеваниями). Четвертая – это первичная профилактика для молодых людей, у которых проявляются признаки или симптомы, предвещающие возникновение расстройства (например, в клинических группах высокого риска психоза или у детей с общими проблемами психического здоровья). Пятое – вторичная профилактика на ранних стадиях психических расстройств (например, услуги по раннему вмешательству при психозе или раннему лечению синдрома дефицита внимания/гиперактивности и расстройств аутистического спектра в детских и подростковых службах).

Здесь мы кратко остановимся на избирательных вмешательствах для семей с психическими заболеваниями родителей и на указанных инициативах по первичной профилактике на основе опыта Дании.

Дети, рожденные родителями с психическими заболеваниями, составляют важную группу риска с большим профилактическим потенциалом. Данные датского регистра показывают, что у каждого шестого ребенка есть родитель, которому был поставлен диагноз

и который проходил лечение во вторичном секторе психиатрии. Истинное число людей, подверженных риску, вероятно, будет еще выше, поскольку это не включает лечение в системе первичной медико-санитарной помощи, а также тех, кому из-за отсутствия доступных предложений по лечению не помогают медицинские службы. Таким образом, очень большое число детей, как неоднократно было показано, имеют значительно повышенный риск диагностирования психического расстройства до 18 лет<sup>2,3</sup>, они с большей вероятностью будут жить с одним родителем<sup>4</sup>, подвержены более высокому риску плохой успеваемости в школе<sup>5</sup> и имеют больше нейрокогнитивных, социальных и двигательных проблем<sup>6,7</sup>, чем в группе контроля. Из-за психического заболевания родителей они также с большей вероятностью будут испытывать недостаточную поддержку и стимуляцию в домашней обстановке и подвергаться травматическим жизненным событиям – всем факторам, которые препятствуют их здоровому развитию.

Психическое заболевание родителей часто замалчивается в семье, передавая стигматизацию из поколения в поколение. Программы, ориентированные на всю семью, должны быть разработаны и апробированы, чтобы изменить эту траекторию, известную на протяжении десятилетий. Обучение и поддержка родителей в рамках восстановительного подхода, сотрудничество взрослой и детской психиатрии с первичным сектором, систематическое семейное психообразование, а также социальная, финансовая и практическая поддержка могут быть неко-

торыми элементами, потенциально улучшающими функционирование всей семьи и повышающими устойчивость детей в группе риска.

Что касается направленной профилактики, предлагается проведение трансдиагностических вмешательств для удовлетворения потребностей молодежи с общими и множественными проблемами психического здоровья. Датское исследование эффективности<sup>8</sup> задокументировало превосходство новой масштабируемой трансдиагностической когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) под названием «Думай о своем уме» (Mind My Mind, МММ) по сравнению со стандартным лечением (СЛ) для молодежи в возрасте 6–16 лет с эмоциональными и/или поведенческими проблемами ниже порога для направления на психиатрическую помощь.

В неспециализированных школьных службах был разработан поэтапный подход<sup>9</sup> к скринингу и стратификации с двойной целью выявления: а) целевой группы молодежи с общими эмоциональными и/или поведенческими проблемами; и б) лиц с возникающими/тяжелыми психическими заболеваниями, например психозом, которым была оказана поддержка в обращении за специализированной помощью. Общие элементы лечения «перегнались» из основанных доказательных программ КПТ с одним расстройством и организованы в модули, материалы, обратную связь на основе видео, наблюдение и обучение терапевтов, чтобы помочь им адаптировать лечение к отдельному субъекту.

Гибкая и модульная трансдиагностическая реализация СПТ превзошла СЛ по многим конечным точкам, включая снижение влияния проблем с психическим здоровьем на функционирование в повседневной жизни в конце лечения, что соответствует величине эффекта Коэна 0,60. Вред был низким и не дифференцированным к концу лечения, но значительно ниже при МММ по сравнению с СЛ при последующем наблюдении<sup>8</sup>.

Все вышеупомянутые уровни профилактики должны быть интегрированы в общую стратегию. Вмешательства на разных уровнях следует рассматривать не как противоречивые, а как синергетические. Поэтому печально наблюдать, как психиатры тратят время на обсуждение, например, вопроса о прекращении ранних вмешательств для групп высокого риска, чтобы определить приоритетность усилий по сокращению употребления каннабиса<sup>1</sup>. Вместо этого мы должны вдохновляться синергетическими подходами, применяемыми в других областях медицины. Увидим ли мы подобную борьбу с раком (т.е. ученые атакуют усилия друг друга в инициативах по прекращению курения или программах скрининга в сравнении с хирургическим или медицинским лечением рака)? Наш подход должен заключаться в том, что важно вмешиваться на всех уровнях, описанных выше, и что нам нужны исследования и предпочтительно контролируемые испытания, чтобы определить наиболее эффективные вмешательства.

**Merete Nordentoft<sup>1,2</sup>,  
Pia Jeppesen<sup>2,3</sup>,  
Anne Amalie Elgaard Thorup<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Copenhagen Research Center for Mental Health, Mental Health Services, Capital Region of Denmark, Copenhagen, Denmark; <sup>2</sup>Department of Clinical Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; <sup>3</sup>Child and Adolescent Mental Health Center, Mental Health Services, Capital Region of Denmark, Copenhagen, Denmark

Перевод: Шишорин Р.М. (Москва)  
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

#### Библиография

1. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
2. Thorup AAE, Munk Laursen T, Munk-Olsen T et al. *Schizophr Res* 2018;197:298-304.
3. Ellersgaard D, Plessen KJ, Jepsen JR et al. *World Psychiatry* 2018;17:210-9.
4. Ranning A, Munk Laursen T, Thorup A et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:953-61.
5. Ranning A, Laursen T, Agerbo E et al. *Psychol Med* 2018;48:1993-2000.
6. Hemager N, Plessen KJ, Thorup A et al. *JAMA Psychiatry* 2018;75:844-52.
7. Klee Burton B, Thorup AAE, Jepsen JR et al. *Lancet Psychiatry* 2017;4:400-8.
8. Jeppesen P, Wolf RT, Nielsen SM et al. *JAMA Psychiatry* (in press).
9. Wolf RT, Puggaard LB, Pedersen MMA et al. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (in press).

DOI:10.1002/wps.20856

## Описание трансдиагностических преморбидных биотипов может помочь улучшению избирательной профилактики в психиатрии

Keshavan MS. Characterizing transdiagnostic premorbid biotypes can help progress in selective prevention in psychiatry. *World Psychiatry*. 2021;20(2):231-232. doi:10.1002/wps.20857

Проницательная статья Fusar-Poli и соавт.<sup>1</sup> представляет собой своевременную оценку основ профилактической психиатрии. Это призыв к действию для нашей области принять индивидуальные, общественные и глобальные меры по улучшению жизни людей с психическими расстройствами и лиц, подверженных риску их развития. Авторы намечают ряд амбициозных следующих шагов в области профилактической психиатрии. Они стремятся достичь этой цели, интегрируя универсальные и целевые рамки и расширяя наши эпидемиологические знания о многофакторной при-

чинно-следственной связи психических расстройств. Дополнительным важным шагом является использование таких данных для разработки стратифицированных и персонализированных подходов. Однако главной проблемой в достижении этих амбициозных целей является огромная неоднородность психических расстройств на симптоматическом, патофизиологическом и этиологическом уровнях. В этом свете несколько стратегий заслуживают рассмотрения для успешного продвижения вперед с помощью следующих шагов, предложенных Fusar-Poli и соавт.

Любые усилия по предотвращению должны сначала прояснить, что мы планируем предотвратить. По этой причине крайне важен точный и достоверный диагноз. Как отмечают авторы, случайность трудно определить в психиатрии, потому что расстройства определяются на основе симптомов, а не на основе биологии. По этой причине психиатрические диагностические системы в настоящее время не имеют достаточной обоснованности<sup>2</sup>. Нозология, основанная на биомаркерах, несомненно, является важным следующим шагом на пути к стратификации популяций, значимо раз-



ляющих более однородные образования.

В рамках усилий, основанных на биомаркерах, направленных на изучение гетерогенности психотических расстройств, исследователи в консорциуме «Сеть биполярного расстройства и шизофрении по промежуточным фенотипам» (BSNIP) недавно использовали кластерный подход К-средних для анализа изменений в познании и электрофизиологии (потенциалы, связанные с событиями, и отслеживание глаз) по трем основным психотическим расстройствам: шизофрении, шизоаффективное расстройство и психотическое биполярное расстройство.

Были определены три различных «биотипа», которые казались независимыми в отношении категорий, основанных на DSM<sup>3</sup>. Биотип 1 характеризуется тяжелыми когнитивными нарушениями, сниженной нервной реакцией на выраженные стимулы, выраженным уменьшением серого вещества, дефицитом социальных функций, более частым семейным анамнезом психоза и выраженными негативными симптомами. Биотип 2 характеризуется умеренными когнитивными и социальными нарушениями и уменьшением серого вещества, а также повышенной нервной реактивностью. Биотип 3 демонстрирует незначительные нейробиологические отличия от здоровых контрольных групп. Эти наблюдения указывают на возможность того, что классификации, основанные на биомаркерах, потенциально могут лучше различать подтипы в пределах психотического спектра.

Однако наличие биомаркера, связанного с заболеванием, недостаточно для ранней идентификации и профилактики, если только не доказано, что биомаркер присутствует в начале заболевания или даже до явных клинических проявлений расстройств. Это указывает на потенциальную ценность идентификации преморбидных биотипов. Интересно, что биотип 1, по-видимому, определяет синдром дефицита, а преморбидная приспособляемость и когнитивный профиль могут с умеренной точностью выделить подгруппу шизофрении с дефицитарными расстройствами<sup>4</sup>. Примечательно, что биотип 1 связан с более высокой частотой психозов в семейном анамнезе по сравнению с другими биотипами. Также представляет интерес, что когнитивные нарушения и психоз в семейном анамнезе<sup>5</sup>, а также биомаркеры, характеризующие биотип 1, такие как снижение амплитуды слухового P300<sup>6</sup>, в совокупности являются сильными предикторами риска перехода в психоз у лиц с клинически высоким риском.

Таким образом, проверяемый прогноз заключается в том, может ли психозу биотипа 1 предвещать профиль биомаркеров, подобный биотипу 1, в преморбидной фазе заболевания, которая аналогична особенностям, наблюдаемым позже в этом подтипе. Аналогичным образом, возможно, что профиль биомаркеров, подобный биотипу 1, может предсказывать ухудшение функциональных результатов у пациентов с психозом на ранних стадиях. Выявление таких преморбидных биологических профилей требует проспективной продольной характеристики у лиц с семейным и клиническим высоким риском, а также у лиц с ранним течением психотического заболевания.

Нейробиологические единицы, по-видимому, идут вразрез с психиатрическими диагностическими категориями. В соответствии с этой точкой зрения, биотипы депрессии<sup>7</sup> и аутизма<sup>8</sup> были выявлены в исследованиях, изучающих гетерогенность этих синдромов. Интересно, что, подобно психотическим расстройствам, когнитивные нарушения также могут служить ценными маркерами стратификации в этих популяциях.

Полезно рассмотреть подходы, основанные на биомаркерах, в свете традиционных (первичная, вторичная и третичная) и более поздних (Институт медицины США и Всемирная организация здравоохранения) моделей профилактики, изложенных Fusar-Poli и соавт. Определение трансдиагностических преморбидных профилей биомаркеров и биотипов может иметь особое значение для области избирательной профилактики, но не для универсальной профилактики. Прогнозирование на основе биомаркеров является вдохновляющей целью первичной избирательной профилактики (например, предотвращение психоза у лиц с высоким семейным риском психоза), хотя в этой области требуется дополнительная работа. С другой стороны, в литературе появляются новые данные, подтверждающие возможность прогнозирования психоза для направленной вторичной профилактики у лиц с клинически высоким риском психоза<sup>6</sup>, а также прогнозирования рецидива и функционального исхода с целью третичной профилактики у пациентов с ранним течением психоза<sup>9</sup>.

Постоянное расширение новых знаний о функциях мозга и новых подходах, таких как визуализация, генетика, протеомные и метаболомные технологии, открывает возможности для разработки прогностических биомаркеров в ближайшем будущем. Однако сложное многофакторное определение психических заболеваний и огромное количество доступных «омиксных» данных

делают эту цель сложной. Как справедливо отмечают Fusar-Poli и соавт., продвижение стратифицированных подходов к профилактивке требует многопричинных, трансдиагностических, многофакторных эпидемиологических знаний на индивидуальном уровне. Для создания и использования таких «больших» наборов данных для разработки эффективных биомаркеров для персонализированной медицины необходимы крупные многоцентровые исследования, тщательно охарактеризованные популяции и сложные вычислительные подходы, включая машинное обучение.

Подводя итог, я согласен с высказыванием Fusar-Poli и соавт. о необходимости срочной разработки плана профилактических стратегий в психиатрии. Во-первых, трансдиагностический взгляд может быть применим не только к психозам, как описано здесь, но и ко всем психическим расстройствам. Во-вторых, основанная на неврологии классификация отдельных подтипов этих расстройств, в отличие от категорий, основанных на симптомах, может улучшить нашу способность прогнозировать исход и реакцию на лечение. Наконец, распространение такого трансляционного подхода на клинические и семейные состояния высокого риска и на клинические группы с ранним течением может помочь выявить ранние предикторы заболевания и обеспечить возможность индивидуально подобранных профилактических мероприятий.

### Matcheri S. Keshavan

Beth Israel Deaconess Medical Center, Massachusetts Mental Health Center and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Перевод: Шишорин Р.М. (г.Москва)

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

### Библиография

1. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
2. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. *Mol Psychiatry* 2012;17:1174-9.
3. Tamminga CA, Clementz BA, Pearlson G et al. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:143-55.
4. Ahmed AO, Strauss GP, Buchanan RW et al. *J Psychiatr Res* 2018;97:8-15.
5. Seidman LJ, Giuliano AJ, Meyer EC et al. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:578-88.
6. Hamilton HK, Roach BJ, Bachman PM et al. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1187-97.
7. Keller AS, Ball TM, Williams LM. *Psychol Med* 2020;50:2203-12.
8. Wolfers T, Floris DL, Dinga R et al. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;104:240-54.
9. Suvisaari J, Mantere O, Keinänen J et al. *Front Psychiatry* 2018;9:580.

DOI:10.1002/wps.20857

# Проект Horyzons: рандомизированное контролируемое исследование новой онлайн социальной терапии для поддержания лечебного эффекта от специализированных служб лечения первого эпизода психоза

Mario Alvarez-Jimenez<sup>1,2</sup>, Peter Koval<sup>3</sup>, Lianne Schmaal<sup>1,2</sup>, Sarah Bendall<sup>1,2</sup>, Shaunagh O'Sullivan<sup>1,2</sup>, Daniela Cagliarini<sup>1,2</sup>, Simon D'Alfonso<sup>1,4</sup>, Simon Rice<sup>1,2</sup>, Lee Valentine<sup>1,2</sup>, David L. Penn<sup>5,6</sup>, Chris Miles<sup>1,2</sup>, Penni Russon<sup>1,2</sup>, Jessica Phillips<sup>1,2</sup>, Carla McEnery<sup>1,2</sup>, Reeva Lederman<sup>4</sup>, Eoin Killackey<sup>1,2</sup>, Cathrine Mihalopoulos<sup>7</sup>, Cesar Gonzalez-Blanch<sup>2,8</sup>, Tamsyn Gilbertson<sup>1,2</sup>, Shalini Lal<sup>9,11</sup>, Sue Maree Cotton<sup>1,2</sup>, Helen Herrman<sup>1,2</sup>, Patrick D. McGorry<sup>1,2</sup>, John F.M. Gleeson<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Orygen, Parkville, VIC, Australia; <sup>2</sup>Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; <sup>3</sup>Melbourne School of Psychological Sciences, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; <sup>4</sup>School of Computing and Information Systems, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; <sup>5</sup>Department of Psychology and Neuroscience, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA; <sup>6</sup>Healthy Brain and Mind Research Centre and School of Behavioural and Health Sciences, Australian Catholic University, Melbourne, VIC, Australia; <sup>7</sup>School of Health and Social Development, Deakin Health Economics, Deakin University, Geelong, VIC, Australia; <sup>8</sup>University Hospital Marques de Valdecailla-IDIVAL, Santander, Spain; <sup>9</sup>School of Rehabilitation, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, QC, Canada; <sup>10</sup>Health Innovation and Evaluation Hub, University of Montreal Hospital Research Centre, Montreal, QC, Canada; <sup>11</sup>Douglas Mental Health University Institute, Montreal, QC, Canada

Перевод: Тверская Е.И., (Москва)

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

Alvarez-Jimenez M, Koval P, Schmaal L, et al. The Horyzons project: a randomized controlled trial of a novel online social therapy to maintain treatment effects from specialist first-episode psychosis services. *World Psychiatry*, 2021;20(2):233-243. doi: 10.1002/wps.20858

## Резюме

Это исследование направлено на оценку, было ли более эффективным добавление нового цифрового вмешательства (Horyzons) к обычному лечению (TAU) в течение двух лет специализированной поддержки после первого эпизода психоза в течение 18 мес в сравнении с только TAU. Было проведено одинокое слепое рандомизированное контролируемое исследование. В нем участвовали люди с первым эпизодом психоза (N=170) в возрасте 16–27 лет, находящиеся в стадии клинической ремиссии и близкие к выписке из специализированной службы. Они были случайным образом распределены (1:1) для получения Horyzons и TAU (N=86) или только TAU (N=84) в период с октября 2013 г. по январь 2017 г. Horyzons – это новая комплексная цифровая платформа, объединяющая: сети групп равных; теоретически обоснованные терапевтические интервенции, направленные на социальное функционирование, профессиональное восстановление и профилактику рецидивов; экспертную клиническую и профессиональную поддержку; а также поддержку и модерацию. TAU предполагал перевод в первичные или третичные службы психиатрической помощи. Основным критерием оценки было принято социальное функционирование через 18 мес по шкале личного и социального поведения (Personal and Social Performance Scale, PSP). В группе Horyzons и TAU 47 участников (55,5%) находились в системе не менее 6 мес, а 40 (47,0%) – не менее 9 мес. Социальное функционирование оставалось высоким и стабильным в обеих группах от исходного уровня до 18 мес наблюдения, без каких-либо значимых различий между группами (средняя разница PSP: -0,29, 95% ДИ: от -4,20 до 3,63, p=0,77). У участников группы Horyzons шансы найти работу или получить образование были в 5,5 раз выше, чем у участников из TAU (отношение шансов, ОШ=5,55, 95% ДИ: 1,09–28,23, p=0,04), есть свидетельства дозозависимого эффекта. Более того, участники TAU в два раза чаще посещали службы неотложной помощи по сравнению с участниками группы Horyzons (39% против 19%; ОШ=0,31, 95% ДИ: 0,11–0,86, p=0,03, количество пациентов, нуждающихся в лечении, NNT=5). Наблюдалась незначительная тенденция к снижению количества госпитализаций из-за психоза в группе Horyzons по сравнению с TAU (13% против 27%; ОШ=0,36, 95% ДИ: 0,11–1,08, p=0,07, NNT=7). Таким образом, хотя значительного влияния Horyzons на социальное функционирование по сравнению с TAU не было обнаружено, интервенция была эффективна для улучшения профессионального или образовательного уровня, что является основным компонентом социального восстановления, и в сокращении использования служб экстренной помощи в больницах, что является ключевой целью специализированных служб лечения первого эпизода психоза. Horyzons имеет большие перспективы в качестве перспективной и устойчивой интервенции для обеспечения эффективной профессиональной поддержки, а также профилактики рецидивов для молодых людей с первым эпизодом психоза за пределами возможностей специализированной медицинской помощи.

**Ключевые слова:** Horyzons, первый эпизод психоза, цифровая интервенция, группы поддержки равных, социальное функционирование, занятость, уровень образования, использование служб экстренной помощи, госпитализация.

Психоз может быть разрушающим жизнь психическим расстройством. Как правило, он возникает в подростковом или раннем взрослом возрасте, существенно затрудняя достижение образовательных, профессиональных и социальных успехов, и во многих случаях имеет рецидивирующий характер, что приводит к длительной инвалидности<sup>1</sup>. Ранние интервенции – в виде специализированных услуг по лечению первого эпизода психоза (ПЭП), ориентированных на молодежь и ориентированных на восстановление – в настоящее время широко рассматриваются как наиболее на-

учно обоснованный подход к улучшению долгосрочного прогноза психотических расстройств<sup>2</sup>.

Но существуют ограничения для применения служб ранних интервенций. Во-первых, специализированные службы ПЭП обычно обеспечивают интенсивную поддержку в течение двух лет, и два клинических исследования показали, что некоторые достижения этого лечения, наблюдаемые в конце двухлетнего периода, могут со временем исчезнуть<sup>3,4</sup>. Во-вторых, социальное, образовательное и профессиональное восстановление обычно отстает от симптома-

тической ремиссии, многие молодые люди испытывают постоянный дефицит социального функционирования, в данной группе наблюдается низкий уровень образования и высокий уровень безработицы<sup>5</sup>. Наконец, риск рецидива и госпитализации остается высоким после выписки из специализированных служб ПЭП<sup>1,3,4</sup>.

Осознание этих ограничений стимулирует улучшение программ долгосрочного выздоровления от раннего психоза. Наряду с исследованиями по оценке психосоциальных интервенций, направленных на предотвращение рецидива<sup>6</sup> и содействие социальному и профессиональному восстановлению<sup>5,7,3</sup>, в недавних клинических испытаниях оценивались эффекты увеличения продолжительности поддержки специалистов (с 8 до 9, 10 лет) по сравнению с типичными временными рамками услуг ранних интервенций (т.е. двумя годами). Эти исследования дали смешанные результаты: одно из них показало увеличение продолжительности ремиссии положительных и отрицательных симптомов в расширенной модели лечения (пять лет) по сравнению с обычным лечением<sup>10</sup>, в другом не было обнаружено преимуществ расширенной поддержки специалистов<sup>9</sup>, и в третьем были выявлены улучшения функциональных результатов после трех лет специализированной помощи, которые не сохранялись через один и два года после специализированных интервенций<sup>8</sup>.

Перспективной и потенциально рентабельной альтернативой увеличению продолжительности специализированных услуг ПЭП является обеспечение менее интенсивного поддерживающего лечения после первых двух лет специализированной поддержки<sup>11</sup>. Интервенции в Интернете, на мобильных устройствах и в социальных сетях открывают новые возможности для предложения молодым людям менее интенсивной, эффективной, устойчивой и масштабируемой поддержки после специализированных служб ПЭП. Действительно, предварительные исследования показывают, что интерактивные и мобильные интервенции осуществимы, приемлемы и могут улучшить положение ряда важных аспектов раннего психоза, включая негативные симптомы, психотические симптомы, депрессию, социальное функционирование, субъективное благополучие и одиночество<sup>12,13</sup>. Кроме того, первоначальные данные показывают, что молодые люди с психическими расстройствами считают онлайн-интервенции в социальных сетях простыми в использовании, интересными и поддерживающими<sup>14</sup>.

Недавно появившиеся психологические модели в качестве важных целей для воздействия социальному функционированию при психозе предложили самоэффективность<sup>15</sup>, внутреннюю мотивацию и положительные эмоции<sup>16</sup>. В качестве ключевых подходов к повышению самоэффективности и положительных эмоций<sup>17</sup> были предложены интервенции, основанные на сильных сторонах и осознанности, существуют предварительные исследования, подтверждающие их потенциал для улучшения социального функционирования при психозах<sup>18</sup>. Также теория самоопределения утверждает, что интервенции, направленные на удовлетворение основных психологических потребностей компетентности, автономии и связности, увеличивают вовлеченность и улучшают общее функционирование за счет усиления внутренней мотивации<sup>19</sup>. Недавние исследования подтверждают эту теорию, показывая, что увеличение внутренней мотивации предсказывает улучшение социального функционирования в ПЭП<sup>20</sup>.

Опираясь на предыдущие научно обоснованные интервенции по предотвращению рецидивов психоза<sup>6</sup> и повышению профессионального уровня<sup>5</sup> в ПЭП, в сочетании с новыми подходами к социальному восстановлению (вмешательства, основанные на сильных сторонах и осознанности) и принципами теории самоопределения, наша команда разработала первое в мире цифровое вмешательство (Hoguzons), предна-

значенное для долгосрочного восстановления при ПЭП. Hoguzons сочетает научно обоснованные модели социального функционирования, профессионального восстановления и предотвращения рецидивов с терапевтической средой социальных сетей, поддерживаемой коллегами, а также клиницистами и профессиональными специалистами.

Целью этого исследования было изучить с помощью одностороннего слепого рандомизированного контролируемого исследования, было ли продление периода лечения специализированной службы ПЭП с помощью этой новой цифровой интервенции, добавленной к обычному лечению (TAU), на 18 мес более эффективным для улучшения социального функционирования (первичная переменная) по сравнению с TAU. Среди вторичных исходов мы исследовали влияние Hoguzons плюс TAU по сравнению с одним TAU на профессиональное/образовательное восстановление, посещение служб неотложной помощи и госпитализацию из-за психоза в течение 18-месячного периода наблюдения.

## МЕТОДЫ

### Дизайн и участники

Исследование Hoguzons представляло собой 18-месячное одностороннее слепое рандомизированное контролируемое четырехфазовое исследование в параллельных группах. Возраст участников составлял 16–27 лет, и они получали помощь в Центре профилактики и лечения ранних психозов (EPPIC), по специализированной программе города Ориген, Мельбурн (Австралия). EPPIC – это программа, финансируемая государством, обслуживающая 250–300 новых рефералов ПЭП в год. Здесь предоставляется специализированная помощь в течение 18–24 мес, после чего пациенты выписываются и переводятся в TAU<sup>21</sup>.

Протокол исследования был зарегистрирован (ANZCTR; ACTRN12614000009617) и подробно описан в другой публикации<sup>22</sup>. Исследование было одобрено Мельбурнским комитетом по этике исследований в области здравоохранения (HREC/12/MH/151; ref. 2013.146).

Критериями включения участников были: а) первый эпизод психотического расстройства по DSM-IV или расстройства настроения с психотическими симптомами; б) в возрасте 16–27 лет; в) ремиссия позитивных симптомов психоза – определяется по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS)<sup>23</sup>: 3 балла (легкая) или меньше по пунктам P2 (концептуальная дезорганизация) и G9 (необычное содержание мыслей) и 4 балла (умеренные) или меньше без функциональных нарушений по шкалам P3 (галлюцинаторное поведение) и P1 (бред) в течении четырех недель или более.

Дополнительные критерии включения, обеспечивающие низкий уровень риска в рамках исследования, включали: d) низкая агрессивность, определяемая оценкой 3 или меньше по шкале контроля импульсов PANSS за месяц до исследования; и e) умеренный или более низкий суицидальный риск, определяемый как 4 балла или меньше по подшкале суицидальности Краткой психиатрической рейтинговой шкалы (BPRS)<sup>24</sup> за месяц, предшествующий включению в исследование. Наконец, участники должны были назначить контактное лицо в чрезвычайных ситуациях для участия в исследовании.

Критериями исключения были: а) умственная отсталость; и б) неспособность говорить или читать по-английски. Дополнительными критериями исключения для обеспечения безопасности в рамках исследования были: в) диагноз DSM-IV антисоциальное расстройство личности (АСРЛ) или пограничное расстройство личности (ПРЛ), а также клинические доказательства того, что особенности ПРЛ вызывают межличностные трудности в терапии.



| Таблица 1. Описание Horyzons  |  |
|-------------------------------|--|
| Содержание терапии            |  |
| Направления                   | Horyzons включает в себя ряд онлайн-направлений, посвященных различным темам, таким как понимание психоза, выявление ранних предупреждающих признаков и предотвращение рецидивов, развитие профессиональных навыков, выявление и использование личных сильных сторон, взаимодействие позитивным связям с другими, развитие положительных эмоций, управление тревогой и сопротивление депрессии.  |
| Шаги                          | Для повышения удобства использования и восприятия терапевтического содержания, направления состоят из тематически связанных терапевтических «шагов». «Шаги» онлайн – это основанные на фактах, дискретные, интерактивные терапевтические модули, в первую очередь нацеленные на: а) социальное функционирование; например, через развитие самооэффективности (например, путем выявления личных сильных сторон с помощью интерактивной карточной игры, разработанной на основе теории о сильных сторонах) и положительных связей с другими (например, путем иллюстрации положительных и отрицательных ответов и динамики отношений с другими); б) профессиональное восстановление; например, предоставляя интерактивную информацию о том, как подготовиться к собеседованию или как использовать личные сильные стороны на работе и учебе; в) профилактика рецидивов; например, путем выявления ранних предупреждающих признаков рецидива и разработки плана предотвращения рецидива; и г) коморбидные симптомы тревоги и депрессии; например, участвуя в практиках релаксации, осознанности или поведенческой активации. |
| Социальная сеть онлайн (кафе) | Чтобы повысить вовлеченность и стимулировать социальную поддержку, участникам предлагается общаться друг с другом через социальные сети. Эксперты-модераторы (врачи и профессиональные работники) выделяются как отдельный класс пользователей в сети. Сообщения включают специальные вопросы или шутки для поощрения социальных взаимодействий, пользователи создают треды, для облегчения социальной поддержки есть реакции, а также контент, связанный с психическим здоровьем или представляющий общий интерес.  |
| Содержание шагов              |  |
| Ключевые концепции            | Доступные описания терапевтических концепций и схем, основанные на цели конкретного этапа для участников, для психообразования.  |
| Комиксы                       | Терапевтические комиксы, посвященные определенной терапевтической теме и цели, связанной с лечением, каждый включает от 20 до 24 страниц.  |
| «Делай это»                   | Чтобы гарантировать, что терапевтические концепции трансформируются в изменение поведения, «шаги» включают поведенческие подсказки, называемые действиями или «Делай то». Например, после шага по поиску работы участники найдут конкретные поведенческие предложения, побуждающие их «оставить свое резюме в приемных 10 различных организаций». «Делай это» также связаны с конкретными сильными сторонами участника (например, проявлять смелость при столкновении со стрессовыми социальными ситуациями).  |
| «Обсуди это»                  | «Обсуди это» – это функция онлайн-группы, основанная на доказательной базе решения проблем. Это позволяет участникам предлагать проблемы (например, «следует ли мне обсуждать проблемы моего психического здоровья на собеседовании?»), которые обсуждаются в модулируемых группах через структурированные фазы (например, мозговой штурм, за и против, подведение итогов). Предыдущие проблемы и групповые решения хранятся в системе, обеспечивая легкодоступную «вики-страницу с решениями» для будущих молодых людей.  |

В качестве стандартизованного инструмента диагностики психических заболеваний в DSM-IV использовалось структурированное клиническое интервью для DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition (SCID-IP)<sup>25</sup>. Скрининговые вопросы на ПРЛ (13 пунктов) и расстройств поведения/АСРЛ (22 пункта) структурированного клинического интервью для расстройств личности DSM-IV Axis II (SCID-II) применялись для оценки соответствующих расстройств<sup>26</sup>.

Все участники предоставили письменное информированное согласие, которое также было получено от одного из родителей или законного опекуна, если участник был моложе 18 лет. Набор участников проводился в период с октября 2013 года по январь 2017 года. Участники были четыре раза протестированы научными сотрудниками на исходном уровне и на 6, 12 и 18 мес.

### Рандомизация и распределение пациентов

Участники были случайным образом распределены (1:1) после выписки из двухлетнего специализированного лечения либо в группу TAU плюс Horyzons, либо в группу TAU в течение 18 мес. Внешний независимый статистик создал сгенерированный компьютером график рандомизации, состоящий из случайно переставленных блоков. Чтобы гарантировать сокрытие распределения, координатора исследования уведомляли о каждой рандомизации через безопасную онлайн-систему, а затем информировали участников об их распределении.

От статистиков и оценщиков исследования информация о назначении лечения была скрыта до завершения анализа с помощью различных процедур, подробно описанных в протоколе исследования<sup>22</sup>. Если оценщик исследования обла

дал какой-то информацией об участнике, соответствующий участник распределялся к другому оценщику исследования. Оценщики исследования записали свои предположения о распределении лечения для участников через 6, 12 и 18 мес, чтобы оценить эффективность маскировки.

### Экспериментальная интервенция

Приложение Horyzons было итеративно разработано мультидисциплинарной командой в партнерстве с молодыми людьми для улучшения социального функционирования и профессионального восстановления, а также предотвращения рецидивов в ПЭП<sup>22</sup>.

Horyzons основан на модели модулируемой онлайн-социальной терапии (MOST)<sup>27,28</sup>, которая объединяет интерактивную онлайн-терапию («пути» и «шаги»), группы поддержки на равных в онлайн-социальных сетях («кафе»), модерацию на равных и экспертную поддержку. Подробная информация о каждом из этих компонентов приведена в Таблице 1.

Экспертную поддержку оказывали зарегистрированные клиницисты сферы психического здоровья (например, клинические психологи, социальные работники) и профессиональные работники (обученные индивидуальному трудоустройству и поддержке), имеющие опыт работы с молодыми людьми с психозами. Роль клиницистов заключалась в разработке научно обоснованных вмешательств, мониторинге клинического статуса участников и обеспечении безопасности социальной сети. Каждому клиницисту была назначена нагрузка, за которой наблюдали в течение всего испытания. После базовой оценки клиницист связывался с участником для короткой телефонной встречи, чтобы обсудить личные потребности и предпочтения. Во время это-

го первоначального разговора клиницист согласовывал с участником ожидания относительно частоты входов в систему (то есть еженедельно или раз в две недели). Затем клиницисты разработали краткие формулировки клинических случаев, которые обсуждались на еженедельных супервизионных совещаниях со старшими клиническими психологами из группы. Руководствуясь индивидуальной формулировкой, клиницисты еженедельно отправляли каждому клиенту индивидуальные предложения.

Активность модераторов основывалась на теории самоопределения. Они поддерживали потребности участников в автономии, самокомпетентности и взаимосвязи при использовании *Horizons*. Тем молодым людям, которым требовалась профессиональная помощь, профессиональный модератор предоставил индивидуальную онлайн-поддержку, которая включала: оценку предпочтений в отношении обучения, определение подходящих вакансий, поддержку конкретных действий по поиску работы, подготовку к собеседованию, поддержку в работе и учебе, и поощрение использования их личных сильных сторон. Профессиональная поддержка и онлайн-контент были основаны на модели индивидуального трудоустройства и поддержки (*Individual placement and support model, IPS*)<sup>5</sup>.

«Кафе» возглавляла обученные молодые люди, пережившие психические заболевания («равные консультанты»). Они способствовали социальному обучению, используя *Horizons* желаемыми способами (например, делясь полезным контентом). Равные консультанты также создавали темы для обсуждения, чтобы способствовать вовлечению и общению и нормализовать опыт.

## Контрольная интервенция

После выписки из программы EPPIC участники получили регулярную медицинскую помощь по программе TAU. Мы выбрали TAU для сравнения, чтобы повысить внешнюю валидность, поскольку она воспроизводит текущие варианты лечения после выписки, доступные молодым людям с ПЭП. Это соответствует трем недавним рандомизированным контролируемым исследованиям, посвященным расширенным вмешательствам для служб ПЭП<sup>8,9,10</sup>.

TAU включает в себя различные варианты лечения, предоставляемые общими медицинскими или психиатрическими услугами. Группа EPPIC направила людей со сложными потребностями в специализированные психиатрические службы для взрослых, в то время как те, кто достиг хорошего уровня восстановления и клинической стабильности, были направлены в службы первичной медико-санитарной помощи (включая доступ к многопрофильным службам психического здоровья молодежи и субсидируемым государством психологическим и психиатрическим службам). Участникам TAU также были предоставлены печатные буклеты и универсальные флешки (USB), содержащие актуальную информацию о бесплатных молодежных онлайн-ресурсах (например, *Moodgum*, *e-headspace*, *Reach-out*).

## Критерии оценки

Первичным результатом было изменение социального функционирования по шкале личного и социального воздействия (PSP)<sup>29</sup> от исходного уровня до 18-месячного периода наблюдения. Вторичные исходы (изменение от исходного уровня до 18-месячного периода наблюдения или рецидив в течение 18-месячного периода наблюдения) включали посещения служб неотложной помощи, госпитализацию из-за проблем с психическим здоровьем в целом или, в частности, из-за психоза, профессионального/образовательного восстановления (т.е. работа, за которую выплачивается установленная законом минимальная заработ-

ная плата в течение как минимум недели, и/или получение образования в предыдущий 6-месячный период), депрессию (согласно шкале депрессии Калгари для шизофрении, CDSS<sup>30</sup>), одиночество и социальную поддержку (по шкале UCLA Loneliness Scale, версия 3<sup>31</sup> и *Medical Outcomes Study Social Support Survey, MOS-SSS*<sup>32</sup>, соответственно), самооценку и самоэффективность (оценивались по шкале самооценки – краткая форма, *SERS-SF*<sup>33</sup>, и шкале уверенности в психическом здоровье, *MHCS*<sup>34</sup>, соответственно), удовлетворенность жизнью (с помощью шкалы удовлетворенности жизнью, *SWLS*<sup>35</sup>), качество жизни (с помощью оценки качества жизни – *8D, AQoL-8D*<sup>36</sup>), а также положительные и отрицательные психотические симптомы (по шкале *PANSS*).

Для проверки межэкспертной надежности оценок по критериям интервью – *PSP, PANSS* и *CDSS* на исходном уровне были отобраны семнадцать случаев, которые оценивались одновременно независимым ассистентом-исследователем. Коэффициенты внутрикласовой корреляции составляли 0,90 для *PSP*, 0,89 для *PANSS* и 0,94 для *CDSS*, что указывает на хорошую межэкспертную надежность.

Чтобы определить успешность сокрытия информации, каппа-статистика использовалась как мера согласия за пределами случайности<sup>37</sup>. Предположения оценщиков исследования о группе лечения сравнивались с фактическим назначением лечения. Свидетельств информированности экспертов исследования не было обнаружено. Статистика каппа составила 0,01, 0,08 и 0,29 через 6, 12 и 18 мес соответственно. Каппа-статистика менее 0,40 указывает на плохое согласие<sup>37</sup>.

## Анализ данных

Основной анализ проводился по принципу «intent-to-treat», включая всех участников и все доступные данные. Дополнительные анализы были выполнены на априори установленной для каждого протокола основе, включая участников группы интервенции, которые получили заранее оговоренную минимальную степень онлайн-интервенций (т.е. >8 входов в систему в течение 18-месячного вмешательства<sup>22</sup>).

Для непрерывных переменных мы сравнили группы, используя линейные смешанные модели с ограниченной оценкой максимального правдоподобия, реализованной пакетами *lme4* (версия 1.1–23) и *lmerTest* (версия 3.1.2) в R (версия 3.6.2). Модели включали случайные свободные коэффициенты для каждого участника и фиксированные эффекты лечения, времени (исходный уровень, 6-, 12- и 18-месячное последующее наблюдения) и зависимость эффекта лечения от времени. Пол, возраст, соответствующие исходные оценки переменной результата и ковариаты, которые существенно различались в разных группах лечения на исходном уровне (например, продолжительность нелеченого психоза (*duration of untreated psychosis – DUP*), также были включены в качестве фиксированных эффектов (т.е. контроль их эффектов).

Профессиональный/образовательный результат (категориальный) был проанализирован с использованием многоуровневой логистической регрессии, включая случайные свободные коэффициенты для каждого участника, а также фиксированные эффекты лечения, времени, зависимость эффекта лечения от времени, пола, возраста и других соответствующих ковариат, как описано выше.

Первичный эффект, интересовавший нас во всех анализах, зависимость эффекта лечения от времени определялся как групповые различия в линейном изменении от исходного уровня до 18 мес (первичная конечная точка).

Общее количество госпитализаций из-за психоза или в целом проблем с психическим здоровьем и посещений

| <b>Таблица 2. Основные характеристики выборки</b>                                    |                              |                   |                      |
|--|------------------------------|-------------------|----------------------|
|  | <b>Horyzons и TAU (N=86)</b> | <b>TAU (N=84)</b> | <b>Всего (N=170)</b> |
| Возраст (лет, среднее $\pm$ CO)  | 21,01 $\pm$ 2,93             | 20,81 $\pm$ 2,83  | 20,91 $\pm$ 2,88     |
| $\leq$ 18 лет, N (%)   | 23 (26,7)                    | 25 (29,8)         | 48 (28,2)            |
| $>$ 18 лет, N (%)  | 63 (73,3)                    | 59 (70,2)         | 122 (71,8)           |
| <b>Пол, N (%)</b>  |                              |                   |                      |
| Мужчины  | 45 (52,3)                    | 45 (53,6)         | 90 (52,9)            |
| Женщины  | 41 (47,7)                    | 39 (46,6)         | 80 (47,1)            |
| <b>Статус занятости, N (%)</b>   |                              |                   |                      |
| Не работает  | 32 (39,0)                    | 24 (29,3)         | 56 (34,1)            |
| Учится   | 16 (19,5)                    | 23 (28,0)         | 39 (23,8)            |
| Работает   | 20 (24,4)                    | 17 (20,7)         | 37 (22,6)            |
| Учится и работает  | 14 (17,1)                    | 18 (22,0)         | 32 (19,5)            |
| <b>Образовательный статус, N (%)</b>   |                              |                   |                      |
| Сейчас не учится   | 54 (62,8)                    | 39 (46,4)         | 93 (54,7)            |
| Сейчас не учится, но записан на предстоящий курс                                     | 2 (2,3)                      | 4 (4,8)           | 6 (3,5)              |
| Учится неполный день   | 5 (5,8)                      | 14 (16,7)         | 19 (11,2)            |
| Учится полный день   | 25 (29,1)                    | 27 (32,1)         | 52 (30,6)            |
| <b>Количество оконченных классов, N (%)</b>  |                              |                   |                      |
| 8 классов  | 1 (1,2)                      | 2 (2,4)           | 3 (1,8)              |
| 9 классов  | 7 (8,2)                      | 7 (8,3)           | 14 (8,3)             |
| 10 классов   | 16 (18,8)                    | 19 (22,6)         | 35 (20,7)            |
| 11 классов   | 16 (18,8)                    | 20 (23,8)         | 36 (21,3)            |
| 12 классов   | 45 (52,9)                    | 36 (42,9)         | 81 (47,9)            |
| <b>Диагноз</b>   |                              |                   |                      |
| Аффективный психоз   | 29 (33,7)                    | 29 (34,5)         | 58 (34,1)            |
| Неаффективный психоз   | 57 (66,3)                    | 55 (65,5)         | 112 (65,9)           |
| Продолжительность психоза до лечения (недели, среднее и диапазон)*                   | 7.36 (1.00-52.14)            | 4.29 (0.64-11.93) | 4.29 (0.86-19.57)    |
| TAU – обычное лечение. * Значимая разница между TAU и Horyzons плюс TAU ( $p<0,05$ ) |                              |                   |                      |

служб экстренной помощи в течение 18-месячного периода наблюдения сравнивалось между группами с использованием логистической регрессии, включая пол, возраст и DUP как ковариаты в моделях. Мы использовали двусторонние тесты с  $p<0,05$ , обозначающим статистическую значимость.

В дополнение к запланированному методу контрастов для изменений между исходным уровнем и 18 месяцами исследовались групповые различия через 6 и 12 мес, если была статистически значимая зависимость лечения от времени.

## Полученные результаты

Восемьдесят шесть участников (50,5%) были случайным образом распределены в группу Horyzons plus TAU и 84 (49,5%) – в группу TAU. Средний возраст участников составлял 20,91 года ( $SD=2,88$ ) (Таблица 2). За исключением DUP, который был значительно дольше в группе Horyzons плюс TAU (медиана: 7,36 нед) по сравнению с группой TAU (медиана: 4,29 нед), все социально-демографические и диагностические ковариаты были хорошо сбалансированы между группами на исходном уровне (см. Таблицу 2). Не было различий между участниками, включенными в исследование, и теми, кто отказался от участия, по возрасту и полу.

72 из 86 участников в группе Horyzons plus TAU (83,7%) и 75 из 84 в группе TAU (89,3%) прошли хотя бы одну следующую за первичной оценкой (через 6, 12 и/или 18 мес). Более того, 63 участника в группе Horyzons (73,2%) и 63 участника в группе TAU (75,0%) завершили 18-месячную контрольную оценку (см. Рисунок 1). Не было различий между теми, кто выбыл из последующего наблюдения, и теми, кто завершил 18-месячную оценку, в отношении соци-

ально-демографических, диагностических, клинических и функциональных переменных.

Данные о взаимодействиях с Horyzons представлены в Таблице 3. В среднем участники входили в систему 106,84 раза ( $SD=247,05$ ), при этом 69 (80,2%) участников входили в систему не менее 3 мес, 47 (55,5%) не менее 6 мес, 40 (47,0%) не менее 9 мес и 25 (29,0%) не менее 12 мес.

Для первичной переменной результата, изменений баллов PSP при контрольном наблюдении через 18 мес, не обнаружено значимого эффекта взаимодействия «группа-время» (средняя разница=-0,29, 95% ДИ: от -4,20 до 3,63, стандартизованный размер эффекта=-0,01,  $p=0,77$ ) в основном анализе «intent-to-treat». Уровень функционирования оставался стабильным для обеих групп от исходного уровня до 18 мес наблюдения (Таблица 4).

В группе Horyzons plus TAU по сравнению с группой TAU был обнаружен значимо лучший профессионально-образовательный результат (Таблица 5). В частности, участники группы Horyzons имели более высокие шансы, в 5,5 раза, найти работу или получить образование спустя 18 мес по сравнению с таковыми в группе TAU (отношение шансов, ОШ=5,55, 95% ДИ: 1,09–28,23,  $p=0,04$ ). Более того, участники, отнесенные к группе TAU, имели вдвое больше случаев госпитализации из-за психоза по сравнению с группой Horyzons plus TAU, хотя эта разница не достигла уровня статистической значимости (27% против 13% соответственно; ОШ=0,36, 95% ДИ: 0,11–1,08,  $p=0,07$ , количество нуждающихся в лечении, NNT=7) (Таблица 5). Также те, кто попал в группу TAU, имели в два раза больше посещений служб экстренной помощи по сравнению с теми, кто находился в группе Horyzons плюс TAU за 18 мес, что является статистически значимой разницей (39% против 19% соответственно; ОШ=0,31, 95% ДИ: 0,11–0,86,  $p=0,03$ , NNT=5) (см. Таблицу 5).



| Таблица 3. Взаимодействие с Horyzons                      |           |                           |                    |
|---|-----------|---------------------------|--------------------|
|   | N (%)     | Среднее (SD)              | Медиана (IQR)      |
| Количество входов за 18 мес                               |           | <b>106,84</b><br>(247,05) | <b>24</b> (8,5-84) |
| ≤8  | 21 (24,7) |                           |                    |
| 9-17  | 15 (17,6) |                           |                    |
| 18-76   | 24 (28,2) |                           |                    |
| 77-1 529  | 25 (29,4) |                           |                    |
| Количество сделанных шагов                                |           | 16,99<br>(21,76)          | 9 (3-21)           |
| 1-5   | 30 (35,3) |                           |                    |
| 6-15  | 26 (30,6) |                           |                    |
| 16-130  | 29 (34,1) |                           |                    |
| Количество выполненных действий                           |           | 5,29 (8,11)               | 2 (0-7)            |
| Нет   | 27 (31,8) |                           |                    |
| 1-5   | 32 (37,6) |                           |                    |
| 6-47  | 26 (30,6) |                           |                    |
| Количество сообщений и/или комментариев в новостной ленте |           | 21,49<br>(41,71)          | 7 (1,25-21)        |
| Нет   | 14 (16,7) |                           |                    |
| 1-5   | 25 (29,8) |                           |                    |
| 6-25  | 29 (34,5) |                           |                    |
| 26-266  | 16 (19,0) |                           |                    |
| Срок участия, мес   |           | 8,15 (5,65)               | 7 (3-13)           |
| Минимум 1 мес   | 76 (88,4) |                           |                    |
| Не менее 3 мес  | 69 (80,2) |                           |                    |
| Не менее 6 мес  | 47 (55,5) |                           |                    |
| Не менее 9 мес  | 40 (47,0) |                           |                    |
| Не менее 12 мес   | 25 (29,0) |                           |                    |
| Полный 18-месячный период                                 | 7 (8,1)   |                           |                    |
| IQR – межквартильный размах                               |           |                           |                    |

Изменения других вторичных переменных результата не различались между группами от исходного уровня до 18-месячного периода наблюдения (см. Таблицу 4). Дополнительный анализ интересующего первичного контраста (изменения между исходным уровнем и 18 мес) выявил значительный общий эффект зависимости лечения от времени на негативные симптомы (по шкале PANSS). Апостериорный анализ показал, что этот эффект был обусловлен значительно большим сокращением негативных симптомов у участников, отнесенных к группе Horyzons + TAU, по сравнению с участниками группы TAU от исходного уровня до 12-месячного периода наблюдения ( $p < 0,05$ ); однако эти эффекты на негативные симптомы не сохранялись с 12 до 18 мес наблюдения.

Величина эффекта от анализа по протоколу соответствовала первичному анализу «intent-to-treat».

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Устойчивое социальное и профессиональное восстановление является конечной целью специализированных услуг FEP, а также наиболее ценным результатом для молодых людей и их семей<sup>38</sup>. Тем не менее исследования людей после выписки из служб раннего психоза ставят под сомнение сохранение терапевтического эффекта<sup>3,4</sup>; социальное и профессиональное восстановление по-прежнему остается резистентным к нынешним подходам к интервенции<sup>5</sup>; и частота рецидивов остается высокой после выписки из специализированных служб<sup>1,3,4</sup>. Это первое рандомизированное контролируемое исследование, направленное на устранение этого пробела, в котором изучается, является ли новая цифровая

интервенция эффективной стратегией для расширения лечебных преимуществ ранних интервенций и содействия восстановлению социальных и профессиональных навыков после выписки из специализированных служб ПЭП.

Существенной разницы между группами в социальном функционировании (первичный результат), измеренной с помощью PSP через 18 мес, не обнаружено. Участники обеих групп показали относительно высокий уровень социального функционирования в начале исследования, который сохранился на протяжении всего исследования. С другой стороны, вторичный анализ показал, что участники, получившие вмешательство Horyzons плюс TAU, имели в 5,5 раз больше шансов найти конкурентоспособную работу и/или поступить в систему образования – ключевой аспект функционального восстановления – по сравнению с теми, кто получал только TAU. Более того, обнаружено, что вдвое большая частота госпитализаций из-за психоза в группе TAU, чем в группе Horyzons plus TAU. Хотя разница между группами не достигла уровня статистической значимости ( $p = 0,07$ ) (частота событий была низкой), разница в частоте заметна, и это свидетельство подтверждается последовательным выводом о том, что участники, отнесенные к Horyzons, значительно реже посещали службы экстренной помощи в течение 18 мес ( $p = 0,03$ ) по сравнению с их коллегами из группы TAU.

В соответствии с предыдущими исследованиями, мы выдвинули гипотезу, что потенциально разрушительные эффекты передачи клиентов от специализированных к универсальным услугам в сочетании с чувством потери, сменной клинической помощи и уменьшением междисциплинарной помощи приведут к функциональному ухудшению в группе TAU<sup>3</sup>. Это согласуется с выводом Chang и коллег о том, что функциональное снижение после прекращения специализированной помощи происходит в основном в первый год после выписки<sup>8</sup>. В соответствии с предыдущим исследованием<sup>11</sup>, мы ожидали, что, предоставляя онлайн-модель ухода за пациентами, мы предотвратим потерю функциональных достижений в группе Horyzons. Вопреки нашим ожиданиям, в то время как участники, отнесенные к группе Horyzons plus TAU, сохраняли свой уровень функционирования на протяжении всего исследования, то же произошло и с участниками группы TAU.

Есть ряд объяснений, которые могли бы объяснить эти результаты. Во-первых, исходное социальное функционирование в нашей выборке (на момент выписки из специализированной службы ПЭП) было заметно выше по сравнению с другими аналогичными исследованиями. В частности, средний балл социального функционирования на момент включения в исследование был 66,6 в нашем исследовании (PSP) по сравнению с 57 (Шкала оценки социального и профессионального функционирования, SOFAS) в исследовании Chang и коллег<sup>8</sup> и 48 (PSP) в исследовании Albert и соавт.<sup>9</sup> Более того, DUP – маркер как долгосрочного функционирования, так и ответа на лечение в расширенных специализированных службах ПЭП<sup>39,40</sup> – также был сравнительно короче в нашей когорте (4,3 нед) по сравнению с предыдущими исследованиями (121–164 нед в исследовании Albert и соавт., 12 нед в исследовании Malla и соавт.<sup>10</sup>, 13 нед в исследовании Chang и соавт.<sup>8</sup>). Эти различия могут отражать интенсивность и качество фонового лечения в нашем исследовании. В частности, в отличие от других специализированных служб ПЭП, EPPIC предоставляет комплексную групповую программу, а также индивидуальное трудоустройство и поддержку для содействия социальному и профессиональному восстановлению. В качестве альтернативы критерии включения и исключения, использованные для обеспечения безопасности исследования (т.е. клиническая ремиссия), могли привести к выборке более функциональных людей<sup>6</sup>.

| Таблица 4. Социальное функционирование и постоянные вторичные переменные результата на исходном уровне и через 18 мес (анализ «intent-to-treat») |              |            |                          |                                      |          |
|--|--------------|------------|--------------------------|--------------------------------------|----------|
|  | Horizons+TAU | TAU        | Средняя разница (95% ДИ) | Стандартизированная величина эффекта | <i>p</i> |
| Социальное функционирование (балл PSP, среднее значение±стандартная ошибка)  |              |            | 0,29 (от -4,20 до 3,63)  | -0,01                                | 0,77     |
| Начало исследования  | 67,36±1,21   | 66,37±1,24 |                          |                                      |          |
| Спустя 18 мес  | 67,04±1,38   | 66,75±1,42 |                          |                                      |          |
| Депрессия (балл CDSS, среднее значение±стандартная ошибка)   |              |            | 0,31 (от -0,82 до 1,44)  | 0,05                                 | 0,42     |
| Начало исследования  | 3,23±0,35    | 3,00±0,36  |                          |                                      |          |
| Спустя 18 мес  | 4,13±0,40    | 4,44±0,41  |                          |                                      |          |
| Одиночество (балл UCLA, среднее значение±стандартная ошибка)   |              |            | 0,94 (от -2,05 до 3,94)  | 0,06                                 | 0,54     |
| Начало исследования  | 46,06±0,89   | 46,12±0,94 |                          |                                      |          |
| Спустя 18 мес  | 44,12±1,05   | 45,07±1,10 |                          |                                      |          |
| Социальная поддержка (балл MOS-SSS, среднее значение±стандартная ошибка)   |              |            | 0,08 (от -5,51 до 5,68)  | -0,003                               | 0,82     |
| Начало исследования  | 71,11±1,68   | 70,45±1,75 |                          |                                      |          |
| Спустя 18 мес  | 72,99±1,96   | 73,08±2,05 |                          |                                      |          |
| Самооценка (балл SERS-SF, среднее значение±стандартная ошибка)   |              |            | 1,07 (от -4,89 до 7,04)  | 0,03                                 | 0,89     |
| Начало исследования  | 12,24±1,79   | 12,84±1,88 |                          |                                      |          |
| Спустя 18 мес  | 13,78±2,09   | 14,85±2,19 |                          |                                      |          |
| Самоэффективность (балл MHCS, среднее значение±стандартная ошибка)   |              |            | 2,25 (от -2,14 до 6,65)  | 0,09                                 | 0,30     |
| Начало исследования  | 68,22±1,31   | 67,84±1,35 |                          |                                      |          |
| Спустя 18 мес  | 68,57±1,56   | 70,82±1,59 |                          |                                      |          |
| Удовлетворенность жизнью (балл SWLS, среднее значение±стандартная ошибка)  |              |            | -0,29 (-2,13 до 1,55)    | -0,03                                | 0,67     |
| Начало исследования  | 20,99±0,56   | 21,19±0,59 |                          |                                      |          |
| Спустя 18 мес  | 22,63±0,65   | 22,34±0,67 |                          |                                      |          |
| Качество жизни (общий балл AQoL-8D, среднее±стандартная ошибка)  |              |            | 0,01 (от -0,04 до 0,07)  | 0,05                                 | 0,59     |
| Начало исследования  | 0,60±0,02    | 0,60±0,01  |                          |                                      |          |
| Спустя 18 мес  | 0,63±0,02    | 0,65±0,02  |                          |                                      |          |
| Положительные симптомы (положительный балл PANSS, среднее значение±стандартная ошибка)   |              |            | -0,82 (-1,98 до 0,35)    | -0,12                                | 0,37     |
| Начало исследования  | 10,02±0,36   | 9,68±0,37  |                          |                                      |          |
| Спустя 18 мес  | 11,08±0,41   | 10,26±0,43 |                          |                                      |          |
| Отрицательные симптомы (отрицательный балл PANSS, среднее значение±стандартная ошибка)   |              |            | -0,83 (от -1,99 до 0,34) | -0,12                                | 0,34     |
| Начало исследования  | 11,21±0,36   | 11,05±0,37 |                          |                                      |          |
| Спустя 18 мес  | 12,26±0,41   | 11,43±0,42 |                          |                                      |          |

Значение *p* представляет эффект взаимодействия «группа-время» от исходного уровня до 18-месячного наблюдения. TAU – обычное лечение, PSP – Шкала личного и социального воздействия, CDSS – Шкала депрессии Калгари для шизофрении, UCLA – Шкала одиночества UCLA (версия 3), MOS – SSS – Исследование социальной поддержки исследования медицинских результатов, SERS – SF – Самооценка Рейтинговая шкала – краткая форма, MHCS – шкала уверенности в психическом здоровье, SWLS – шкала удовлетворенности жизнью, AQoL – 8D – оценка качества жизни – 8D, PANSS – шкала положительных и отрицательных синдромов.

Во-вторых, устойчивый уровень функционирования в группе TAU может быть объяснен качеством и интенсивностью TAU после лечения EPPIC, которое включало варианты последующего лечения, такие как многопрофильные услуги психического здоровья молодежи (например, услуги Headspace services), а также государственное – субсидированное психологическое и психиатрическое лечение.

Совместно более высокое исходное социальное функционирование и более короткий период DUP в нашей когорте в сочетании с доступностью финансируемой государством поддержки психического здоровья молодежи после выписки из EPPIC могли снизить вероятность выявления групповых различий в социальном функционировании с течением времени. С другой стороны, может случиться так, что Horizons недостаточно эффективны для

улучшения социального функционирования в этой группе населения, или что для того, чтобы увидеть улучшение социального функционирования при последующем наблюдении, необходимы другой метод лечения, другие или дополнительные терапевтические цели, или минимальный порог, или конкретный образец использования.

Последний постулат подтверждается нашим исследованием взаимосвязи между шаблонами использования Horizons и результатами. Этот анализ показал, что пользователи Horizons, которые продемонстрировали постоянное взаимодействие с социальными и терапевтическими компонентами цифровой платформы, испытали значительные улучшения в социальном функционировании и негативных симптомах по сравнению с теми, у кого их было меньше, и с теми, кто был отнесен к группе TAU (после учета потенциальных побочных переменных)<sup>41</sup>.

| Таблица 5. Бинарные вторичные переменные результата (анализ «intent-to-treat») |                       |            |                           |             |                                  |
|--|-----------------------|------------|---------------------------|-------------|----------------------------------|
|  | Horyzons + TAU, N (%) | TAU, N (%) | Отношение шансов (95% ДИ) | p           | Количество нуждающихся в лечении |
| Профессиональное или образовательное восстановление                            |                       |            |                           |             |                                  |
| Исходный уровень   | 45 (62%)              | 56 (74%)   | 5,55 (1,09–28,23)         | <b>0,04</b> |                                  |
| 18 мес   | 47 (78%)              | 44 (70%)   |                           |             |                                  |
| Госпитализация в связи с проблемами психического здоровья                      | 12 (22%)              | 17 (31%)   | 0,46 (0,15–1,30)          | 0,15        | 11                               |
| Госпитализация в связи с психозом  | 7 (13%)               | 15 (27%)   | 0,36 (0,11-1,08)          | 0,07        | 7                                |
| Посещение служб экстренной помощи  | 10 (19%)              | 21 (39%)   | 0,31 (0,11-0,86)          | 0,03        | 5                                |

TAU – обычное лечение. Значимые различия выделены жирным шрифтом.

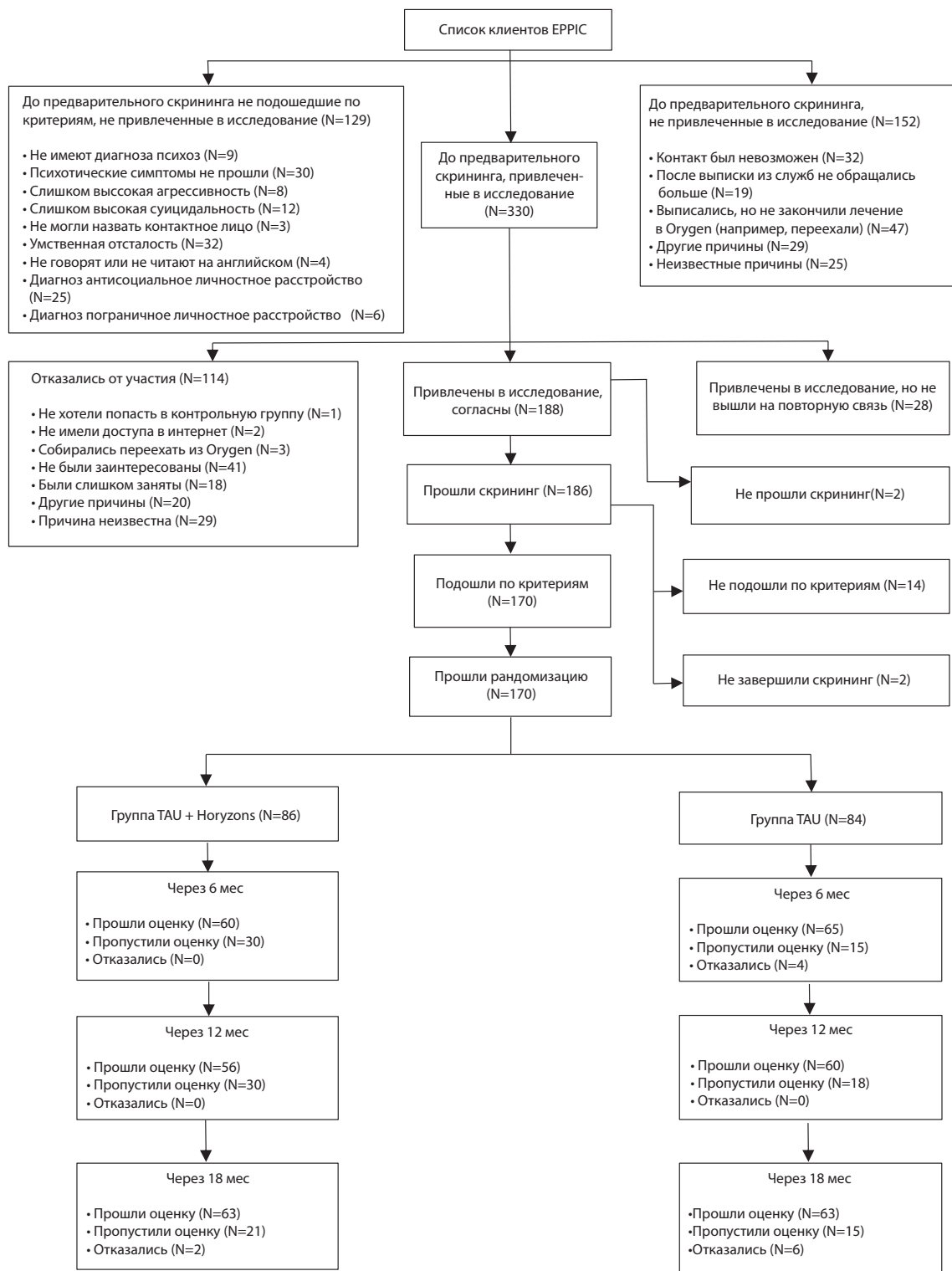


Рисунок 1. EPPIC – Центр профилактики и лечения ранних психозов, TAU – обычное лечение



Ключевой вывод этого исследования заключается в том, что профессионально-образовательные результаты значительно улучшились в группе Horyzons плюс TAU по сравнению с группой TAU, которая ухудшилась за тот же период. Следует отметить, что ретроспективный анализ предоставил свидетельства зависимость от дозы эффекта, при этом участники из верхнего квартиля логинов (т. е. входили в систему > 77 раз) показали большее улучшение в плане профессионального и образовательного восстановления (ОШ=59,71; 95% ДИ: 2,40–1484,37,  $p=0,01$ ) по сравнению с таковыми в нижнем квартиле логинов (т.е. <9 входов в систему) (ОШ=1,40; 95% ДИ: 0,03–72,40,  $p=0,87$ ).

Это исследование впервые демонстрирует, что увеличение продолжительности поддержки после специализированных/образовательных результатов в течение длительного периода последующего наблюдения. Это открытие имеет важное значение для лечения и восстановления. Имеющиеся данные указывают на то, что положительные эффекты программы индивидуального трудоустройства и поддержки могут ослабнуть после периода интервенции<sup>5</sup>. Более того, обеспечение и сохранение занятости и завершение образования остаются главным приоритетом для молодых людей с психозами, являясь критическими аспектами восстановления психического здоровья и нормативного развития, а также представляют собой защитный фактор от психических заболеваний<sup>42</sup>. Это исследование впервые показывает, что цифровое вмешательство, объединяющее поддержку со стороны профессиональных работников и научно обоснованный профессиональный контент, является эффективной стратегией для решения этой важнейшей цели лечения и потенциально расширяет преимущества существующих научно обоснованных вмешательств в этой группе населения.

Результаты исследования подтверждают влияние Horyzons на снижение частоты госпитализаций после выписки из специализированных служб ПЭП. Хотя разница по сравнению с группой TAU не достигла уровня статистической значимости ( $p=0,07$ ), разница в частоте очевидна (13% против 27%), а статистическая мощность этого анализа снижена низкой частотой этих событий. Клиническая валидность этого вывода подтверждается соответствующим выводом о том, что участники, отнесенные к группе TAU, в два раза чаще посещали службы неотложной помощи во время последующего наблюдения по сравнению с участниками группы Horyzons (39% против 19%,  $p=0,03$ ). Примечательно, что всего было 12 повторных посещений служб экстренной помощи от семи разных участников, но все из них относились к группе TAU.

Возможно, Horyzons воздействует на стресс, сокращая использование служб экстренной помощи и количество госпитализаций благодаря мгновенному доступу к онлайн-терапии, а также поддержке со стороны равных и социальной поддержки. Это соответствует предыдущим исследованиям, показывающим, что социальная поддержка связана со снижением риска рецидива при ПЭП. Расчетное значение NNT для Horyzons для предотвращения одного обращения в службу экстренной помощи и одной госпитализации составило 5 и 7 соответственно. Это сопоставимо с зарегистрированным значением NNT для специализированных программ FEP для предотвращения одного рецидива (NNT=8) и несколько ниже, чем NNT с антипсихотиками второго поколения для предотвращения одного рецидива (NNT=10)<sup>2</sup>.

Исследовательский анализ показал более низкий уровень негативных симптомов с начала исследования до 12 мес в группе Horyzons по сравнению с группой TAU. Однако этот эффект был утрачен через 18 мес наблюдения. Malla и коллеги<sup>10</sup> обнаружили, что увеличение продолжительности

специализированных услуг ПЭП было связано с улучшением негативных симптомов при 5-летнем наблюдении по сравнению с TAU. Кроме того, аналогично нашим выводам, Chang и коллеги<sup>8</sup> обнаружили уменьшение негативных симптомов после одного года расширенного специализированного лечения ПЭП, которое было утрачено через 2–3 года наблюдения. Наши результаты показывают, что Horyzons может оказывать ограниченное по времени благоприятное воздействие на негативные симптомы, соответствующее периоду более активного использования программы.

Не было свидетельств эффективности Horyzons в отношении других вторичных переменных результата, таких как депрессия, социальная поддержка, одиночество и качество жизни. Отсутствие лечебного воздействия на эти переменные можно объяснить следующими соображениями. Во-первых, вполне вероятно, что воздействие лечения на определенные переменные результата (например, депрессию) требует интенсивного, целенаправленного взаимодействия с конкретными целями (например, руминации или поведенческая активация<sup>5,6</sup>). Во-вторых, Horyzons – одна из первых интервенций, использующая социальные сети для содействия как вовлечению, так и социальной поддержке. Однако обнаружено, что, хотя многие молодые люди имели положительный опыт социальных связей на Horyzons, другие переживали затруднения (такие как социальная тревога, паранойя и замешательство в социальной сети), которые препятствовали установлению отношений с другими участниками<sup>43</sup>. Требуется дальнейшие исследования для определения оптимальных функций и операций онлайн-интервенций в социальных сетях, чтобы они поддерживали взаимосвязь, одновременно устраняя препятствия на пути к значимым взаимодействиям.

С целью сохранения преимуществ специализированных услуг ПЭП, Horyzons предоставлялся в течение 18 мес. Такой подход уникален в области психического здоровья. Обычно онлайн-интервенции предоставляются в среднем в течение 10 нед<sup>44</sup>. Стабильное участие давно было признано проблемой, поскольку многие пациенты не могли завершить более одного или двух сеансов самостоятельных онлайн-интервенций, даже при еженедельной поддержке по телефону<sup>45</sup>. С целью максимизации долгосрочного взаимодействия при разработке Horyzons использовались онлайн-технологии социальных сетей, применялись подходы, основанные на сильных сторонах, и теория самоопределения. Обнадешивает то, что наши результаты показали, что 80,2% пользователей Horyzons входили в систему не менее 3 мес, 47,0% – 9 мес или дольше и 29,0% – не менее одного года. Эти данные демонстрируют привлекательность Horyzons для решения задачи привлечения и удержания участников.

У данного исследования есть несколько сильных сторон. Все эксперты-исследователи и онлайн-терапевты проходили регулярные супервизии, в том числе регулярные проверки межэкспертной надежности и приверженности модели терапии. Были предприняты значительные усилия для сохранения «ослепления», и мы подтвердили, что оно было успешным. Интервенция проводилась в клинических условиях, что повысило клиническую валидность и обобщаемость методов и результатов исследования.

У исследования также есть некоторые ограничения. Во-первых, участие с Horyzons в течение 18-месячной интервенции значительно варьировалось среди участников, что могло снизить эффективность лечения. Более того, испытание по необходимости было одинарным слепым, что могло повлиять на результаты. Наконец, нельзя исключить возможность того, что результат рандомизации несколько повлиял на процесс выписки: молодые люди, отнесенные к группе TAU, получали более тщательный план выписки по сравнению с теми, кто находился в группе Horyzons.

В заключение, это первое исследование, в котором изучается, является ли цифровая интервенция эффективным подходом к поддержанию преимуществ специализированных услуг ПЭП. Хотя наши результаты не предоставили свидетельств, подтверждающих эффективность Horyzons в улучшении социального функционирования при ПЭП, исходное функционирование было высоким в нашей когорте и, вопреки нашим ожиданиям, оставалось высоким в обеих группах на протяжении всего исследования. С другой стороны, Horyzons был эффективен в улучшении профессионального/образовательного уровня (ключевой аспект социального восстановления), сокращении посещений служб экстренной помощи и снижении количества госпитализаций из-за психоза после выписки из специализированной службы ПЭП (основная цель специализированных служб ПЭП). Наконец, данные продемонстрировали, что Horyzons привлекает молодых людей с ПЭП, многие участники были активно вовлечены в программу в течение длительного периода времени.

В настоящее время Horyzons адаптирован и успешно апробирован в специализированных службах ПЭП в США<sup>46</sup> и Канаде<sup>47</sup>, при этом усилия по клиническому внедрению ведутся в обеих странах, а также в Австралии. В конечном счете, благодаря тому, что специализированные услуги ПЭП теперь доступны в США, Канаде, Европе, Азии и Австралии, Horyzons является многообещающей новаторской, привлекательной и устойчивой интервенцией для улучшения профессионального восстановления, сокращения использования служб экстренной помощи и оказания постоянной поддержки молодым людям с ПЭП, выходящим за рамки специализированной помощи.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование финансировалось Фондом исследований психических заболеваний (Mental Illness Research Fund, MIRF, Правительство штата Виктория, Австралия), Австралийским национальным советом по исследованиям в области здравоохранения и медицинских исследований (Australian National Health and Medical Research Council, NHMRC) и Фондом Telstra. Грант исследователя (APP1177235) от NHMRC поддержал М. Alvarez-Jimenez. Авторы хотели бы искренне поблагодарить всех молодых людей, принявших участие в этом исследовании, за их невероятную щедрость и за то, что они вдохновили их.

## Библиография

- 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.
- Alvarez-Jimenez M, Parker AG, Hetrick SE et al. Preventing the second episode: a systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 2011;37:619-30.
- Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:762-71.
- Gafoor R, Nitsch D, McCrone P et al. Effect of early intervention on 5-year outcome in non-affective psychosis. *Br J Psychiatry* 2010;196:372-6.
- Killackey E, Allott K, Jackson HJ et al. Individual placement and support for vocational recovery in first-episode psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2019;214:76-82.
- Gleeson JF, Cotton SM, Alvarez-Jimenez M et al. A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients: outcome at 30-month follow-up. *Schizophr Bull* 2013;39:436-48.
- Fowler D, Hodgekins J, French P et al. Social recovery therapy in combination with early intervention services for enhancement of social recovery in patients with first-episode psychosis (SUPEREDEN3): a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2018;5:41-50.

- Chang WC, Kwong VWY, Lau ESK et al. Sustainability of treatment effect of a 3-year early intervention programme for first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2017;211:37-44.
- Albert N, Melau M, Jensen H et al. Five years of specialised early intervention versus two years of specialised early intervention followed by three years of standard treatment for patients with a first episode psychosis: randomised, superiority, parallel group trial in Denmark (OPUS II). *BMJ* 2017;356:i6681.
- Malla A, Joobar R, Iyer S et al. Comparing three-year extension of early intervention service to regular care following two years of early intervention service in first-episode psychosis: a randomized single blind clinical trial. *World Psychiatry* 2017;16:278-86.
- Norman RM, Manchanda R, Malla AK et al. Symptom and functional out-World Psychiatry 20:2 – June 2021 243 comes for a 5 year early intervention program for psychoses. *Schizophr Res* 2011;129:111-5.
- Bucci S, Barrowclough C, Ainsworth J et al. Actissist: proof-of-concept trial of a theory-driven digital intervention for psychosis. *Schizophr Bull* 2018;44:1070-80.
- Alvarez-Jimenez M, Gleeson J, Bendall S et al. Enhancing social functioning in young people at ultra high risk (UHR) for psychosis: a pilot study of a novel strengths and mindfulness-based online social therapy. *Schizophr Res* 2018;202:369-77.
- Ridout B, Campbell A. The use of social networking sites in mental health interventions for young people: systematic review. *J Med Internet Res* 2018;20: e12244.
- Vaskinn A, Ventura J, Andreassen OA et al. A social path to functioning in schizophrenia: from social self-efficacy through negative symptoms to social functional capacity. *Psychiatry Res* 2015;228:803-7.
- Garland EL, Fredrickson B, Kring AM et al. Upward spirals of positive emotions counter downward spirals of negativity: insights from the broaden-and-build theory and affective neuroscience on the treatment of emotion dysfunctions and deficits in psychopathology. *Clin Psychol Rev* 2010;30:849-64.
- Garland EL, Geschwind N, Peeters F et al. Mindfulness training promotes upward spirals of positive affect and cognition: multilevel and autoregressive latent trajectory modeling analyses. *Front Psychol* 2015;6:15.
- Hall PL, Tarrier N. The cognitive-behavioural treatment of low self-esteem in psychotic patients: a pilot study. *Behav Res Ther* 2003;41:317-32.
- Ryan RM, Deci EL. Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. *Am Psychol* 2000;55:68-78.
- Nakagami E, Hoe M, Brekke JS. The prospective relationships among intrinsic motivation, neurocognition, and psychosocial functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010;36:935-48.
- McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C et al. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996;22:305-26.
- Alvarez-Jimenez M, Bendall S, Koval P et al. HORYZONS trial: protocol for a randomised controlled trial of a moderated online social therapy to maintain treatment effects from first-episode psychosis services. *BMJ Open* 2019;9: e024104.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
- Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002.
- First MB, Gibbon M, Spitzer RL et al. User's guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders: SCID-II. Washington: American Psychiatric Publishing, 1997.
- Alvarez-Jimenez M, Rice S, D'Alfonso S et al. A novel multimodal digital service (Moderated Online Social Therapy+) for help-seeking young people experiencing mental ill-health: pilot evaluation within a national youth mental health service. *J Med Internet Res* 2020;22:e17155.
- Lederman R, Wadley G, Gleeson J et al. Moderated online social therapy: designing and evaluating technology for mental Health. *ACM Transactions on Computer-Human Interaction* 2014;21:5.
- Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD. Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008;161:213-24.

30. Addington D, Addington J, Matickatyndale E. Assessing depression in schizophrenia – the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1993;163:39-44.
31. Russell DW. UCLA Loneliness Scale (Version 3): reliability, validity, and factor structure. *J Pers Assess* 1996;66:20-40.
32. Sherbourne CD, Stewart AL. The MOS social support survey. *Soc Sci Med* 1991;32:705-14.
33. Lecomte T, Corbiere M, Laisne F. Investigating self-esteem in individuals with schizophrenia: relevance of the Self-Esteem Rating Scale-Short Form. *Psychiatry Res* 2006;143:99-108.
34. Castelein S, van der Gaag M, Bruggeman R et al. Measuring empowerment among people with psychotic disorders: a comparison of three instruments. *Psychiatr Serv* 2008;59:1338-42.
35. Diener E, Emmons RA, Larsen RJ et al. The Satisfaction With Life Scale. *J Pers Assess* 1985;49: 71-5.
36. Richardson J, Elsworth G, Lezzi A et al. Increasing the sensitivity of the AQoL inventory for the evaluation of interventions affecting mental health. Melbourne: Centre for Health Economics, Monash University, 2011.
37. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical methods for rates and proportions. Chichester: Wiley, 2013.
38. Santesteban-Echarri O, Paino M, Rice S et al. Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Psychol Rev* 2017;58:59-75.
39. Albert N, Melau M, Jensen H et al. The effect of duration of untreated psychosis and treatment delay on the outcomes of prolonged early intervention in psychotic disorders. *NPJ Schizophr* 2017;3:34.
40. Dama M, Shah J, Norman R et al. Short duration of untreated psychosis enhances negative symptom remission in extended early intervention service for psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2019;140:65-76.
41. O’Sullivan S, Schmaal L, D’Alfonso S et al. Characterising usage of a multicomponent digital intervention to predict treatment outcomes in first-episode psychosis: a cluster analysis. Submitted for publication.
42. Iyer SN, Mangala R, Anitha J et al. An examination of patient-identified goals for treatment in a first-episode programme in Chennai, India. *Early Interv Psychiatry* 2011;5:360-5.
43. Valentine L, McEnery C, O’Sullivan S et al. Young people’s experience of a long-term social media-based intervention for first-episode psychosis: qualitative analysis. *J Med Internet Res* 2020; 22:e17570.
44. Kelders SM, Kok RN, Ossebaard HC et al. Persuasive system design does matter: a systematic review of adherence to web-based interventions. *J Med Internet Res* 2012;14:e152.
45. Gilbody S, Littlewood E, Hewitt C et al. Computerised cognitive behaviour therapy (cCBT) as treatment for depression in primary care (REEACT trial): large scale pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2015;351:h5627.
46. Ludwig KA, Browne JW, Nagendra A et al. Horyzons USA: a moderated online social intervention for first episode psychosis. *Early Interv Psychiatry* (in press).
47. Lal S, Gleeson J, Rivard L et al. Adaptation of a digital health innovation to prevent relapse and support recovery in youth receiving services for first-episode psychosis: results from the Horyzons-Canada Phase 1 Study. *JMIR Form Res* 2020;4:e19887.  
DOI:10.1002/wps.20858



# Эффективность и приемлемость фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга у детей и подростков с психическими расстройствами: зонтичный обзор

Christoph U. Correll<sup>1-4</sup>, Samuele Cortese<sup>5-9</sup>, Giovanni Croatto<sup>10</sup>, Francesco Monaco<sup>11</sup>, Damir Krinitski<sup>12</sup>, Gonzalo Arrondo<sup>5,13</sup>, Edoardo G. Ostinelli<sup>14</sup>, Caroline Zangani<sup>15</sup>, Michele Fornaro<sup>16</sup>, Andrés Estradé<sup>17,18</sup>, Paolo Fusar-Poli<sup>17,19-21</sup>, Andre F. Carvalho<sup>22,23</sup>, Marco Solmi<sup>10,17</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, New York NY, USA; <sup>2</sup>Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead NY, USA; <sup>3</sup>Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset NY, USA; <sup>4</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin Germany; <sup>5</sup>Center for Innovation in Mental Health, School of Psychology, Faculty of Environmental and Life Sciences, University of Southampton, Southampton UK; <sup>6</sup>Clinical and Experimental Sciences (CNS and Psychiatry), Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton UK; <sup>7</sup>Solent NHS Trust, Southampton UK; <sup>8</sup>Hassenfeld Children's Hospital at NYU Langone, New York University Child Study Center, New York NY, USA; <sup>9</sup>Division of Psychiatry and Applied Psychology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham UK; <sup>10</sup>Neurosciences Department, University of Padua, Padua Italy; <sup>11</sup>Department of Mental Health, ASL Salerno, Salerno Italy; <sup>12</sup>Integrated Psychiatry Winterthur, Winterthur Switzerland; <sup>13</sup>Mind-Brain Group, Institute for Culture and Society, University of Navarra, Pamplona Spain; <sup>14</sup>Psychiatry Department, Oxford University, Oxford UK; <sup>15</sup>Department of Health Sciences, University of Milan, Milan Italy; <sup>16</sup>Department of Psychiatry, Federico II University, Naples Italy; <sup>17</sup>Early Psychosis: Interventions and Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London UK; <sup>18</sup>Department of Clinical and Health Psychology, Catholic University, Montevideo Uruguay; <sup>19</sup>OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London UK; <sup>20</sup>Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia Italy; <sup>21</sup>Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London UK; <sup>22</sup>Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto ON, Canada; <sup>23</sup>Centre for Addiction and Mental Health (CAMH), Toronto ON, Canada

Перевод: Мурашко А.А. (Москва)

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

Correll C, Cortese S, Croatto G, et al. Efficacy and acceptability of pharmacological, psychosocial, and brain stimulation interventions in children and adolescents with mental disorders: an umbrella review. *World Psychiatry*. 2021;20(2):244-275. doi:10.1002/wps.20881

## Резюме

Недавно в этом журнале были рассмотрены передовые данные о безопасности/переносимости применения 80 лекарственных средств у детей/подростков с психическими расстройствами. Для принятия решений в клинической практике такие данные должны сочетаться с доказательствами эффективности и приемлемости. Помимо лекарств, психосоциальные вмешательства и методы стимуляции мозга являются вариантами лечения детей/подростков с психическими расстройствами. Для этого зонтичного обзора мы провели систематический поиск сетевых метаанализов (СМА) и метаанализов (МА) рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), оценивающих 48 препаратов, 20 психосоциальных вмешательств и четыре метода стимуляции мозга у детей/подростков с 52 различными психическими расстройствами или группами психических расстройств, сообщающих о 20 различных результатах эффективности/приемлемости. Первичными результатами были уменьшение выраженности специфических симптомов заболевания и прекращение лечения по всем причинам («приемлемость»). Мы включили 14 СМА и 90 МА, сообщающих о 15 психических расстройствах или группах психических расстройств. В целом 21 препарат превзошел плацебо в отношении первичных результатов, и три психосоциальных вмешательства также превзошли плацебо (в то время как семь других превзошли по данным показателям группы листа ожидания/без лечения). Основываясь на метааналитических данных, наиболее убедительный профиль эффективности выявлен для амфетаминов, метилфенидата и, в меньшей степени, поведенческой терапии при синдроме дефицита внимания/гиперактивности; арипипразола, рисперидона и нескольких психосоциальных вмешательств при аутизме; рисперидона и поведенческих вмешательств при деструктивных поведенческих расстройствах; нескольких антипсихотиков при расстройствах шизофренического спектра; флуоксетина, комбинации флуоксетина и когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) и интерперсональной терапии при депрессии; арипипразола при мании; флуоксетина и групповой КПТ при тревожных расстройствах; флуоксетина/селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, КПТ и поведенческой терапии с экспозицией и предотвращением реакций при обсессивно-компульсивном расстройстве; КПТ при посттравматическом стрессовом расстройстве; имипрамина и поведенческой аларм-терапии при энурезе; поведенческой терапии при энкопрезе; и семейной терапии при нервной анорексии. Результаты этого зонтичного обзора лечебных вмешательств при психических расстройствах у детей/подростков предоставляют научно обоснованную информацию для принятия решений в клинической практике.

**Ключевые слова:** дети, подростки, фармакотерапия, психотерапия, психосоциальные вмешательства, стимуляция мозга, СДВГ, аутизм, деструктивные поведенческие расстройства, эффективность, приемлемость.

Многие психические расстройства клинически манифестируют в детском или подростковом возрасте, за чем часто следует хроническое течение заболевания во взрослом возрасте<sup>1,2</sup>. Многие расстройства с более ранним началом впервые диагностируются во взрослом возрасте с задержкой, например, от 6 до 8 лет для расстройств настроения и от 9 до 23 лет для тревожных расстройств<sup>3</sup>. В связи с их влиянием на достижение биопсихосоциальных вех, психические расстройства и расстройства психического разви-

тия у детей и подростков являются одной из ведущих причин глобального бремени болезней и лет, прожитых с инвалидностью<sup>4</sup>. Таким образом, надлежащее предоставление научно обоснованных и эффективных методов лечения молодым людям с психическими расстройствами становится приоритетной задачей в области общественного здравоохранения.

Для лечения многих психических расстройств у детей и подростков возможно применение фармакологических,

психосоциальных методов и методов стимуляции мозга. Однако для некоторых из них средства первой линии терапии, основываясь на эффективности, приемлемости и переносимости/безопасности, остаются неопределенными.

Для оценки эффективности, приемлемости и переносимости лекарственных препаратов при различных заболеваниях у детей и подростков было проведено множество рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Результаты многих из этих РКИ были объединены в попарные метаанализы (МА) или сетевые метаанализы (СМА)<sup>5-8</sup>. В то время как большинство антидепрессантов превосходят плацебо при лечении депрессии у взрослых<sup>9</sup>, было выявлено, что у детей и подростков с большим депрессивным расстройством большинство из них не превосходят плацебо<sup>7,10</sup>. Аналогичным образом, хотя и в меньшей степени, антидепрессанты могут быть не столь эффективны у детей и подростков с тревожными расстройствами, нежели чем у взрослых<sup>11</sup>.

С другой стороны, РКИ, в которых сравнивались психосоциальные вмешательства с контрольными группами «листа ожидания» или группами без вмешательства, как правило, выявляли большой размер эффекта у молодых людей с депрессией<sup>10</sup> или тревожными расстройствами<sup>12</sup>. Тем не менее, при сравнении с плацебо/фиктивными вмешательствами, наиболее значимые результаты в пользу психосоциальных вмешательств по сравнению с плацебо исчезают<sup>10,12</sup>. Размеры эффекта также варьируются в зависимости от дизайна, ослепления, выборки пациентов (исходная тяжесть состояния) и выбора контрольной группы<sup>13</sup> в исследованиях, оценивающих комбинированное лечение, превосходство которого по сравнению с монотерапией не было окончательно подтверждено среди психических расстройств у детей/подростков.

Различия в критериях включения, исходах и различных характеристиках, определяющих качество среди МА и СМА, ограничивают клиническую значимость такого ценного, но сложного массива фактических данных. Зонтичные обзоры могут в некоторой степени преодолеть эти проблемы, принимая во внимание всю совокупность фактических данных, полученных в существующих МА и СМА, и отбирая высококачественные метааналитические оценки в соответствии с заранее установленными критериями. Крайне важно предоставить клиницистам структурированные и стандартизированные резюме, за счет перевода массивных данных в практическую клиническую информацию.

Насколько нам известно, не существует зонтичного обзора МА и СМА РКИ в отношении эффективности и приемлемости фармакологического, психосоциального лечения и методов стимуляции мозга при психических расстройствах (основных симптомах и связанных с ними нарушениях) у детей и подростков. Настоящее исследование направлено на восполнение этого пробела, как это было сделано ранее в этом журнале в отношении безопасности и переносимости 80 фармакологических средств, используемых для лечения психических расстройств у детей и подростков<sup>14</sup>.

В качестве мер эффективности мы оценивали уменьшение выраженности симптомов заболевания и ответ на лечение, а в качестве мер приемлемости, которые возможно сравнить среди трех методов лечения, оценивали прекращение терапии по любым причинам и прекращение терапии в связи с непереносимостью. Следуя этому подходу, этот зонтичный обзор призван предоставить практикующим врачам основанный на фактических данных атлас терапевтических инструментов для помощи в принятии клинических решений, где необходимо найти баланс между эффективностью, приемлемостью/переносимостью и безопасностью.

## МЕТОДЫ

### Поиск, критерии включения и исключения

Этот зонтичный обзор проводился в соответствии с априорным протоколом (предоставляется по запросу). Мы провели систематический поиск в базе данных PubMed, PsycINFO и Cochrane до 9 января 2021 года, используя исчерпывающую комбинацию ключевых слов (полная строка поиска доступна по запросу). Мы также вручную проверили библиографии включенных метаанализов. Два независимых автора провели скрининг заголовков/абстрактов, полнотекстовую оценку и извлечение данных в заранее подготовленную электронную таблицу excel. Третий автор проверил извлеченные данные и разрешил спорные моменты.

Были включены: а) СМА или МА РКИ, б) изучавших 48 априори определенных психотропных препаратов, 20 психосоциальных вмешательств и четыре вмешательства по стимуляции мозга, в) у детей и/или подростков, г) с любым из 52 априори определенных психических расстройств, д) сообщающих о 20 априори определенных результирующих параметрах в рамках конкретного расстройства. Критериями исключения были: а) систематические обзоры без метаанализа, б) объединение исследований, отличных от РКИ, в) вмешательства, не связанные с заранее определенными расстройствами/результатами.

Всякий раз, когда 2 СМА или МА отражали одну и ту же комбинацию расстройства, вмешательства, сравнения и результата, мы рассматривали сравнение с большим количеством РКИ, причем минимальным было по крайней мере одно прямое сравнение для СМА.

### Включенные расстройства, вмешательства и показатели сравнения

Исзуемыми психическими расстройствами, согласно МКБ-11<sup>15</sup>, были: а) расстройства нейropsychического развития (расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ), нарушения интеллектуального развития, нарушения речевого развития, нарушения развития учебных навыков, нарушения развития координации движений), б) шизофрения и другие первичные психотические расстройства (шизофрения, шизоаффективное расстройство, шизотипическое расстройство, острые и транзиторные психотические расстройства), в) кататония, г) аффективные расстройства (биполярные или сходные расстройства, депрессивные расстройства), д) тревожные и связанные со страхом расстройства (генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, агорафобия, специфическая фобия, социальное тревожное расстройство, сепарационное тревожное расстройство, селективный мутизм), е) обсессивно-компульсивные и сходные расстройства (обсессивно-компульсивное расстройство, дисморфическое расстройство, патологические телесно направленные повторяющиеся действия), ж) двигательные расстройства (синдром Туретта, другие тиковые расстройства), з) расстройства, связанные со стрессом (посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), осложненное ПТСР, затяжная патологическая реакция горя, реактивное расстройство привязанности, расстройство социализации по расторможенному типу), и) диссоциативные расстройства (диссоциативное расстройство с неврологическими симптомами, диссоциативная амнезия, трансное расстройство, диссоциативное расстройство личностной идентичности), к) расстройства питания и пищевого поведения (нервная анорексия, нервная булимия, патологическое переедание, патологическое избирательно-ограничительное потребление пищи, пика, патологическое пережевывание и срыгивание), л) расстрой-

ства естественных отпавлений (энурез, энкопрез), м) расстройства телесных ощущений и переживаний (расстройство телесного дистресса, нарушение целостности восприятия собственного тела), н) расстройства вследствие употребления психоактивных веществ или аддиктивного поведения, о) расстройства контроля побуждений (пиромания, клептомания, компульсивное расстройство сексуального поведения, периодическое эксплозивное расстройство), п) деструктивные и диссоциальные поведенческие расстройства (оппозиционно-вызывающее расстройство, диссоциальное поведенческое расстройство).

Вмешательства включали лекарственные препараты, психосоциальные мероприятия и методы стимуляции мозга.

Препараты включали антидепрессанты (бупропион, мirtазапин, нефазодон, вилазодон, дезвенлафаксин, дулоксетин, венлафаксин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, кломипрамин, дезипрамин, имипрамин, нортритилин, амитриптилин); антипсихотики (флуфеназин, галоперидол, молиндон, трифлуоперазин, амисульприд, арипипразол, азенапин, клозапин, локсапин, луразидон, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон, тиоридазин, zipрасидон); препараты для лечения СДВГ (амфетамины, атомоксетин, клонидин, гуанфацин, метилфенидат, модафинил); стабилизаторы настроения (карбамазепин, ламотриджин, литий, окскарбазепин, топирамат, вальпроаты); и другие (оксибутинин, десмопрессин).

Психосоциальные вмешательства включали поведенческую терапию, когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), решение проблем, диалектическую поведенческую терапию, семейную терапию, межличностную психотерапию, терапию на основе ментализации, психодинамическую психотерапию, поддерживающую терапию, обучение социальным навыкам, терапию принятия и приверженности, практику осознанности, десенсибилизацию и переработку движениями глаз, нарративную экспозиционную терапию, терапию когнитивной ремедиации, когнитивный тренинг, терапию взаимодействия родителей и детей, игровую терапию, арт-терапию и трудотерапию.

Вмешательства по стимуляции мозга включали транскраниальную магнитную стимуляцию, транскраниальную стимуляцию постоянным током, электросудорожную терапию и нейрофидбэк.

Параметры сравнения были помечены как активный препарат, активное психосоциальное вмешательство, обычное лечение (ОЛ)/психосоциальное вмешательство с низкой интенсивностью, группы «листа ожидания»/без лечения или плацебо/фиктивные вмешательства.

## Результирующие параметры

Первичными результирующими данными были уменьшение выраженности специфичных для расстройств симптомов, и прекращение лечения по всем причинам («приемлемость»).

Вторичными непрерывными результатами были показатели агрессивного поведения, тревоги (кроме тревожных расстройств), когнитивных способностей (кроме СДВГ), депрессивных симптомов (кроме депрессивного эпизода/расстройства), раздражительности, суицидальных мыслей, глобальной тяжести заболевания, функционирования (по определению авторов) и качества жизни.

Вторичными категориальными исходами были определенный исследованием ответ на лечение, ремиссия, рецидив, госпитализация, прекращение лечения в связи с неэффективностью, прекращение лечения из-за непереносимости, попытка самоубийства, завершённое самоубийство и смерть. Когда это было возможно, оценки лечения, полу-

ченные от врачей, учителей, родителей и детей/подростков, рассматривались отдельно.

## Качество данных

Качество МА и СМА оценивалось с помощью шкалы AMSTAR-PLUS (A Measurement Tool for the Assessment of Multiple Systematic Reviews)<sup>16,17</sup> для количественной оценки как методологического качества МА и СМА по первым 11 пунктам (AMSTAR), так и включенных РКИ с помощью шести дополнительных пунктов (AMSTAR- Content).

Методологическое качество расценивалось как низкое (<4), среднее (4–7) и высокое (>7). Качество включенных РКИ оценивалось как низкое (<4), среднее (4–6) и высокое (>6). Самый низкий балл между методологическим качеством и качеством включенных РКИ определял общее качество МА или СМА.

## Статистический анализ

Мы конвертировали непрерывные нестандартизированные результаты, такие как средневзвешенная разность средних, в стандартизированную разность средних (СРС), а двоичные результаты в отношении шансов (ОШ) с помощью Comprehensive Meta-Analysis (СМА), версия 3<sup>18</sup>. Затем мы рассчитали среднее значение СРС в качестве первичного результата эффективности фармакологических, психосоциальных методов лечения и методов стимуляции мозга для каждого расстройства по сравнению с плацебо/фиктивным вмешательством и «листом ожидания»/группой без вмешательств, а также для исследований с активным контролем с применением монотерапии и комбинированного лечения, с приоритетом рейтинга клинициста, за которым следуют оценки учителей, родителей, а затем оценки участника. В отношении ответа на лечение, в случае отсутствия непрерывных данных об эффективности, мы преобразовали ОШ в СРС, используя СМА.

Всякий раз, когда преобразование данных было невозможно, мы оставляли исходные размеры эффекта, как сообщалось в работах. Всякий раз, когда мы включали данные из метаанализа, в котором использовались модели с фиксированными эффектами, мы пересчитывали метаанализ, используя модели со случайными эффектами<sup>19</sup>. Для последовательного и легкого сравнения мы согласовали

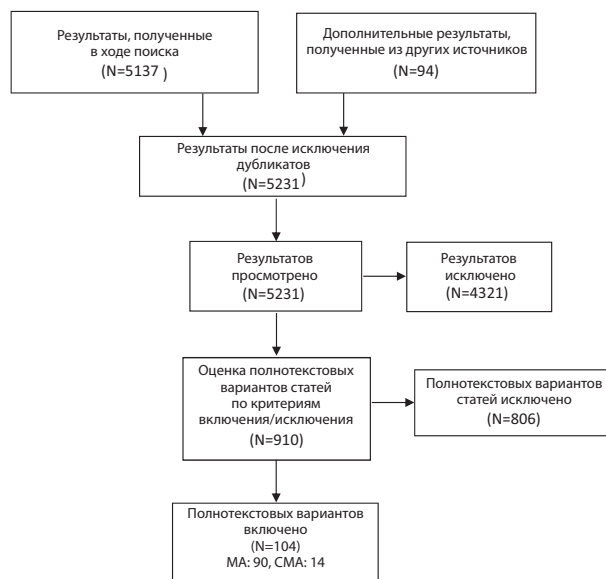


Рисунок. График PRISMA, МА – метаанализы, СМА – сетевые метаанализы



| <b>Таблица 1. Сетевые и попарные метаанализы рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга у детей и подростков с психическими расстройствами, включенных в зонтичный обзор</b> |                 |                                 |   |                       |                         |          |          |
|--|-----------------|---------------------------------|---|-----------------------|-------------------------|----------|----------|
|  | <b>Источник</b> | <b>Количество РКИ/пациентов</b> | <b>Вмешательство</b>                            | <b>Контроль</b>       | <b>Результат</b>        | <b>A</b> | <b>C</b> |
| <b>Тревожные расстройства</b>  |                 |                                 |   |                       |                         |          |          |
| Wang et al. <sup>79</sup>  | МА              | 115/7719                        | АД  | ПЛЦ                   | ПРЭ, РЕМ                | 10       | 4        |
| Dobson et al. <sup>11</sup>  | СМА             | 22/2623                         | АД  | ПЛЦ                   | ОТВ, ПЛЛ, ПЛП, С        | 7        | 5        |
| Zhang et al. <sup>80</sup>   | МА              | 7/358                           | ОКТ   | ЛО/БЛ                 | ПРЭ                     | 9        | 2        |
| James et al. <sup>12</sup>   | МА              | 87/5964                         | ОКТ   | ПЛЦ, ЛО/БЛ, ОЛ, АктПС | ПРЭ, РЕМ, ДЕПР, Ф, ПЛЛ  | 11       | 3        |
| Zhou et al. <sup>78</sup>  | СМА             | 101/6625                        | ОКТ   | ПЛЦ, ЛО/БЛ, ОЛ, АктПС | ПРЭ, КЖ, ПЛЛ            | 11       | 2        |
| Sigurvinsdóttir et al. <sup>81</sup>   | МА              | 81/5913                         | ОКТ   | ЛО/БЛ, ОЛ, АктПС      | РЕМ                     | 10       | 1        |
| James et al. <sup>82</sup>   | МА              | 41/1955                         | ОКТ   | ОЛ, АктПС             | ПРЭ, РЕМ                | 11       | 1,5      |
| <b>Нервная анорексия</b>   |                 |                                 |   |                       |                         |          |          |
| Fisher et al. <sup>99</sup>  | МА              | 21/1407                         | ОСТ   | ОЛ, АктПС             | ПРЭ, ПЛЛ, РЕМ           | 10       | 1        |
| van den Berg et al. <sup>100</sup>   | МА              | 15/1279                         | АктПС   | ОЛ                    | ПРЭ                     | 9        | 2        |
| Zeeck et al. <sup>97</sup>   | СМА             | 18/1247                         | ОСТ, ПСД-О                                      | АктПС                 | ПРЭ                     | 7        | 1        |
| <b>Социальное тревожное расстройство</b>   |                 |                                 |   |                       |                         |          |          |
| Yang et al. <sup>83</sup>  | МА              | 17/1134                         | ОКТ   | ПЛЦ, ЛО/БЛ            | ПРЭ, РЕМ, ДЕПР, КЖ, ПЛЛ | 10       | 2        |
| Kreuze et al. <sup>84</sup>  | МА              | 42/3239                         | ОКТ   | ПЛЦ, ОЛ, ПВНИ         | АГР, Ф                  | 10       | 2,5      |
| <b>Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)</b>  |                 |                                 |   |                       |                         |          |          |
| Cortese et al. <sup>5</sup>  | СМА             | 133/18199                       | АД, СТИМ, $\alpha_2$                            | ПЛЦ, АД, СТИМ         | ПРЭ, ПЛП, ГЛО           | 11       | 9        |
| Otasowie et al. <sup>22</sup>  | МА              | 6/216                           | АД  | ПЛЦ                   | ПРЭ, ГЛО                | 10       | 3        |
| Punja et al. <sup>23</sup>   | МА              | 23/2675                         | СТИМ  | ПЛЦ                   | ПРЭ, КОГ, ГЛО           | 10       | 4        |
| Stuhec et al. <sup>34</sup>  | МА              | 28/4699                         | АД  | ПЛЦ                   | ПРЭ                     | 8        | 2        |
| Luan et al. <sup>21</sup>  | СМА             | 73/15025                        | АД, СТИМ, $\alpha_2$                            | ПЛЦ, ФАРМА            | ПРЭ, ПЛП, ПЛН           | 7        | 4        |
| Catalá-López et al. <sup>20</sup>  | СМА             | 190/26114                       | АП, АД, СТИМ, $\alpha_2$ , ОКТ, НКогн, НФ, КОМБ | ПЛЦ                   | ОТВ, ПЛЛ, ГЛО           | 10       | 4        |
| Schachter et al. <sup>36</sup>   | МА              | 62/2897                         | СТИМ  | ПЛЦ                   | АГР                     | 9        | 1        |
| Schwartz et al. <sup>37</sup>  | МА              | 25/3928                         | АД, СТИМ  | ПЛЦ                   | АГР, Ф, КЖ, С           | 7        | 5        |
| Coghill et al. <sup>38</sup>   | МА              | 60/1993                         | СТИМ  | ПЛЦ                   | КОГ                     | 8        | 2        |
| Storebø et al. <sup>39</sup>   | МА              | 185/12245                       | СТИМ  | ПЛЦ                   | КЖ                      | 8        | 5        |
| Bangs et al. <sup>40</sup>   | МА              | 32/7248                         | АД, СТИМ  | ПЛЦ                   | С                       | 3        | 4        |
| Hirota et al. <sup>41</sup>  | МА              | 12/2276                         | $\alpha_2+$                                     | ПЛЦ                   | ПРЭ, ПЛЛ, ПЛП, ПЛН      | 6        | 3,5      |
| Storebø et al. <sup>42</sup>   | МА              | 25/2690                         | НАВ, КОМБ                                       | ЛО/БЛ                 | ПРЭ, КОГ, Ф             | 11       | 2        |
| Sun et al. <sup>24</sup>   | МА              | 8/423                           | СТИМ  | ПЛЦ                   | ПРЭ, ПЛЛ, ПЛП           | 11       | 2        |
| Battagliese et al. <sup>25</sup>   | МА              | 24/1690                         | ПТ  | СМЕШ                  | ПРЭ, АГР, КОГ, Ф        | 7        | 1        |
| Faraone et al. <sup>26</sup>   | МА              | 4/216                           | СТИМ  | СТИМ                  | АГР                     | 2        | 3        |
| Van Doren et al. <sup>27</sup>   | МА              | 10/506                          | НФ  | ФАРМА, АктПС          | ПРЭ, ОТВ, ПЛЛ           | 8        | 2        |
| Cortese et al. <sup>28</sup>   | МА              | 16/759                          | НКогн   | СМЕШ                  | ПРЭ, КОГ                | 11       | 1        |
| Daley et al. <sup>29</sup>   | МА              | 32/2077                         | ПТ  | СМЕШ                  | ПРЭ, КОГ                | 9        | 2        |
| Bikic et al. <sup>30</sup>   | МА              | 12/1054                         | НАВ   | СМЕШ                  | ПРЭ, КОГ                | 8        | 2        |
| Mulqueen et al. <sup>31</sup>  | МА              | 8/399                           | ПТ  | СМЕШ                  | ПРЭ                     | 6        | 1        |
| Cortese et al. <sup>32</sup>   | МА              | 13/520                          | НФ  | СМЕШ                  | ПРЭ, КОГ                | 9        | 1,5      |
| Bussalb et al. <sup>33</sup>   | МА              | 16/706                          | НФ  | СМЕШ                  | ПРЭ                     | 4        | 2        |
| Faraone et al. <sup>35</sup>   | МА              | 7/384                           | СТИМ  | ПЛЦ                   | АГР                     | 2        | 2        |
| <b>Расстройства аутистического спектра</b>   |                 |                                 |   |                       |                         |          |          |
| Maneeton et al. <sup>44</sup>  | МА              | 3/408                           | АП  | ПЛЦ                   | ПРЭ, ОТВ, ГЛО           | 7        | 4        |
| Maneeton et al. <sup>52</sup>  | МА              | 7/372                           | АП  | ПЛЦ                   | РЕЦ, ОТВ                | 7        | 3,5      |
| Zhou et al. <sup>53</sup>  | МА              | 64/3499                         | СТИМ  | ПЛЦ                   | РР                      | 9        | 3        |
| Murza et al. <sup>54</sup>   | МА              | 16/837                          | НАВ   | ЛО/БЛ                 | Ф                       | 8        | 0,5      |
| Fletcher-Watson et al. <sup>56</sup>   | МА              | 22/695                          | НАВ   | ЛО/БЛ, ОЛ             | Ф                       | 10       | 1        |
| Sturman et al. <sup>55</sup>   | МА              | 4/113                           | СТИМ  | ПЛЦ                   | ПРЭ                     | 10       | 1        |
| Cohen et al. <sup>57</sup>   | МА              | 15/995                          | АП  | ПЛЦ                   | ОТВ                     | 5        | 1        |
| Hirota et al. <sup>58</sup>  | МА              | 7/171                           | СтНастр   | ПЛЦ                   | ОТВ, АГР, ПЛЛ, ПЛП, ПЛН | 6        | 4        |
| Fallah et al. <sup>43</sup>  | СМА             | 8/878                           | АП  | ПЛЦ, АП               | АГР                     | 7        | 1        |

**Таблица 1. Сетевые и попарные метаанализы рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга у детей и подростков с психическими расстройствами, включенных в зонтичный обзор**

|   | Источник | Количество РКИ/пациентов | Вмешательство             | Контроль                          | Результат                    | А  | С   |
|---|----------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----|-----|
| D'Alò et al. <sup>59</sup>  | МА       | 15/1124                  | АП                        | ПЛЦ                               | ПЛЛ, ПЛП                     | 9  | 5   |
| Ospina et al. <sup>60</sup>   | МА       | 69/2585                  | ПТ                        | ЛО/БЛ, АктПС                      | ПРЭ                          | 9  | 1   |
| Reichow et al. <sup>61</sup>  | МА       | 5/196                    | НАВ                       | ЛО/БЛ                             | ПРЭ                          | 10 | 1   |
| James et al. <sup>12</sup>  | МА       | 87/5964                  | ОКТ                       | ЛО/БЛ, ОЛ                         | ТРЕВ                         | 11 | 0,5 |
| Tachibana et al. <sup>62</sup>  | МА       | 32/594                   | АктПС                     | ОЛ                                | ПРЭ                          | 11 | 1   |
| Nevill et al. <sup>63</sup>   | МА       | 19/1205                  | РРВзаим                   | ОЛ/ПВНИ, СМЕШ                     | ПРЭ, КОГ                     | 5  | 1   |
| Yu et al. <sup>45</sup>   | МА       | 14/555                   | ПТ                        | ОЛ                                | ПРЭ, Ф                       | 9  | 0   |
| Oono et al. <sup>46</sup>   | МА       | 17/919                   | РРВзаим                   | СМЕШ                              | ПРЭ, Ф, ГЛО                  | 10 | 1   |
| Parsons et al. <sup>47</sup>  | МА       | 21/925                   | НАВ                       | СМЕШ                              | ПРЭ                          | 9  | 1   |
| Kreslins et al. <sup>48</sup>   | МА       | 10/470                   | ОКТ                       | СМЕШ                              | ТРЕВ                         | 9  | 0   |
| Tarver et al. <sup>49</sup>   | МА       | 9/521                    | РРВзаим                   | СМЕШ                              | АГР                          | 8  | 2   |
| Soares et al. <sup>50</sup>   | МА       | 18/1266                  | НАВ                       | СМЕШ                              | Ф                            | 8  | 2   |
| Postorino et al. <sup>51</sup>  | МА       | 8/653                    | РРВзаим                   | СМЕШ                              | IR                           | 8  | 1   |
| <b>Биполярное расстройство, депрессивный эпизод</b>                     |          |                          |                           |                                   |                              |    |     |
| Maneeton et al. <sup>106</sup>  | МА       | 3/251                    | АП                        | ПЛЦ                               | ПРЭ, ОТВ, РЕМ, ГЛО, ПЛЛ, ПЛП | 9  | 3   |
| <b>Биполярное расстройство, маниакальный эпизод</b>                     |          |                          |                           |                                   |                              |    |     |
| Meduri et al. <sup>107</sup>  | МА       | 22/5437                  | АП                        | ПЛЦ                               | ПРЭ, ОТВ, ПЛЛ, ПЛП, ПЛН      | 10 | 5   |
| Liu et al. <sup>108</sup>   | МА       | 46/2666                  | СтНастр                   | ПЛЦ                               | ОТВ                          | 7  | 6   |
| Jochim et al. <sup>109</sup>  | МА       | 25/3252                  | СтНастр, АП               | ПЛЦ, СтНастр                      | ПЛЛ                          | 10 | 4   |
| <b>Нервная булимия</b>  |          |                          |                           |                                   |                              |    |     |
| Linardon et al. <sup>101</sup>  | МА       | 79/НС                    | ОКТ                       | АктПС                             | ПРЭ                          | 6  | 0   |
| <b>Депрессивные расстройства</b>  |          |                          |                           |                                   |                              |    |     |
| Zhou et al. <sup>10</sup>   | СМА      | 71/9510                  | АД, ПСД-О, ОСТ, ОКТ, КОМБ | ПЛЦ, ЛО/БЛ, ОЛ/ПВНИ, ФАРМА, АктПС | ПРЭ, ПЛЛ, С                  | 11 | 5   |
| Cipriani et al. <sup>7</sup>  | СМА      | 34/5260                  | АД                        | ПЛЦ, ФАРМА                        | ОТВ, ПЛП                     | 11 | 5   |
| Spielmanns & Gerwig <sup>64</sup>                                       | МА       | 8/1756                   | АД                        | ПЛЦ                               | КЖ                           | 5  | 5   |
| Kato et al. <sup>65</sup>   | МА       | 40/8890                  | АД                        | ПЛЦ                               | РЕЦ                          | 9  | 3   |
| Whittington et al. <sup>66</sup>  | МА       | 2/376                    | АД                        | ПЛЦ                               | РЕМ                          | 9  | 2,5 |
| Watanabe et al. <sup>67</sup>   | МА       | 27/1744                  | ПСД-О                     | ЛО/ПЛЦ                            | ОТВ                          | 7  | 2   |
| Cox et al. <sup>68</sup>  | МА       | 9/882                    | АД, ОКТ, КОМБ             | ФАРМА, АктПС                      | РЕМ, С                       | 10 | 3   |
| Dubicka et al. <sup>69</sup>  | МА       | 5/1206                   | КОМБ                      | ФАРМА, АктПС                      | ОТВ, Ф, С                    | 7  | 3   |
| Klein et al. <sup>70</sup>  | МА       | 11/809                   | ОКТ                       | СМЕШ                              | ПРЭ                          | 8  | 4   |
| <b>Деструктивное поведение/диссоциальные/поведенческие расстройства</b> |          |                          |                           |                                   |                              |    |     |
| Seida et al. <sup>92</sup>  | МА       | 62/НС                    | АП                        | ПЛЦ                               | ПРЭ, АГР, ГЛО                | 9  | 3,5 |
| Loy et al. <sup>93</sup>  | МА       | 10/896                   | АП                        | ПЛЦ                               | ПРЭ, АГР                     | 10 | 4   |
| Pringsheim et al. <sup>94</sup>   | МА       | 18/1195                  | СтНастр                   | ПЛЦ                               | АГР                          | 10 | 2   |
| Ipser & Stein <sup>95</sup>   | МА       | 14/823                   | ФАРМА                     | ПЛЦ                               | АГР, ПЛЛ, ГЛО, ОТВ           | 6  | 1,5 |
| Battagliese et al. <sup>25</sup>  | МА       | 24/1690                  | ОКТ                       | ЛО/БЛ, СМЕШ                       | ПРЭ                          | 7  | 1,5 |
| McQuire et al. <sup>96</sup>  | МА       | 14/912                   | АП, СтНастр               | ПЛЦ                               | АГР                          | 8  | 2   |
| <b>Расстройства развития координации движений</b>                       |          |                          |                           |                                   |                              |    |     |
| Miyahara et al. <sup>116</sup>  | МА       | 15/649                   | НАВ                       | ЛО/БЛ                             | ПРЭ                          | 10 | 1   |
| <b>Расстройства пищевого поведения</b>                                  |          |                          |                           |                                   |                              |    |     |
| Couturier et al. <sup>98</sup>  | МА       | 6/369                    | ОСТ                       | АктПС                             | РЕМ                          | 8  | 3   |
| <b>Энкопрез</b>   |          |                          |                           |                                   |                              |    |     |
| Freeman et al. <sup>114</sup>   | МА       | 10/562                   | КОМБ                      | ОЛ                                | ПРЭ, ОТВ                     | 7  | 1   |
| Brazzelli et al. <sup>115</sup>   | МА       | 21/1371                  | КОМБ                      | ОЛ                                | ОТВ                          | 10 | 1   |
| <b>Энурез</b>   |          |                          |                           |                                   |                              |    |     |
| Caldwell et al. <sup>86</sup>   | МА       | 74/5983                  | ПТ, КОМБ                  | ФАРМА, АктПС, ЛО/БЛ               | ПРЭ, ОТВ                     | 11 | 1   |
| Caldwell et al. <sup>87</sup>   | МА       | 64/4071                  | АД, КОМБ                  | ПЛЦ, ФАРМА, АктПС                 | ПРЭ, ОТВ                     | 11 | 1   |
| Caldwell et al. <sup>88</sup>   | МА       | 16/1643                  | ПТ                        | АктПС, ЛО/БЛ                      | ОТВ                          | 10 | 1   |
| Buckley et al. <sup>89</sup>  | МА       | 27/1803                  | НАВ, КОМБ                 | ОЛ, ФАРМА                         | РЕМ                          | 10 | 1   |
| Deshpande et al. <sup>90</sup>  | МА       | 40/2440                  | АД, КОМБ                  | ФАРМА                             | ОТВ, РЕЦ                     | 10 | 1   |

| Таблица 1. Сетевые и попарные метаанализы рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга у детей и подростков с психическими расстройствами, включенных в зонтичный обзор  |          |                          |                               |                            |                           |    |   |
|--|----------|--------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|----|---|
|  | Источник | Количество РКИ/пациентов | Вмешательство                 | Контроль                   | Результат                 | А  | С |
| Peng et al. <sup>91</sup>  | МА       | 15/1502                  | ФАРМА                         | АктПС                      | ПЛП                       | 9  | 4 |
| Song et al. <sup>85</sup>  | СМА      | 18/1649                  | ФАРМА, КОМБ                   | ФАРМА, АктПС               | ОТВ, РЕЦ                  | 9  | 4 |
| <b>Обсессивно-компульсивное расстройство</b>   |          |                          |                               |                            |                           |    |   |
| Skapinakis et al. <sup>71</sup>  | СМА      | 86/15585                 | АД, ОКТ, КОМБ                 | ПЛЦ, ЛО/БЛ, ФАРМА, АктПС   | ПРЭ, ПЛП                  | 10 | 3 |
| Maneeton et al. <sup>72</sup>  | МА       | 3/188                    | АД                            | ПЛЦ                        | ОТВ, ГЛО                  | 9  | 2 |
| McGuire et al. <sup>73</sup>   | МА       | 20/1296                  | АД, ОКТ                       | ПЛЦ, ОЛ/ПВНИ, ЛО/БЛ        | ОТВ, РЕМ                  | 8  | 1 |
| Locher et al. <sup>74</sup>  | МА       | 36/6778                  | АД                            | ПЛЦ                        | ПЛП                       | 10 | 4 |
| Geller <sup>75</sup>   | МА       | 12/1044                  | АД                            | ПЛЦ                        | ГЛО                       | 8  | 3 |
| Uhre et al. <sup>76</sup>  | МА       | 12/791                   | ОКТ, АД                       | ПЛЦ, ЛО/БЛ, АктПС          | РЕМ, Ф, КЖ                | 9  | 1 |
| Johnco et al. <sup>77</sup>  | МА       | 21/1423                  | ОКТ, АД                       | ПЛЦ, ЛО/БЛ, ОЛ/ПВНИ, АктПС | ПЛП                       | 6  | 1 |
| <b>Посттравматическое стрессовое расстройство</b>  |          |                          |                               |                            |                           |    |   |
| Gillies et al. <sup>117</sup>  | МА       | 14/758                   | ОКТ                           | ЛО/БЛ, ОЛ/ПВНИ             | ПРЭ, ОТВ, ТРЕВ, ДЕПР, ПЛП | 10 | 1 |
| <b>Расстройства шизофренического спектра</b>   |          |                          |                               |                            |                           |    |   |
| Krause et al. <sup>102</sup>   | СМА      | 28/3003                  | АП                            | ПЛЦ, ФАРМА                 | ПРЭ, ОТВ, ПЛП, ПЛН        | 11 | 3 |
| Arango et al. <sup>103</sup>   | СМА      | 13/2210                  | АП                            | ПЛЦ, ФАРМА                 | ГЛО, ПЛП                  | 9  | 7 |
| Pagsberg et al. <sup>8</sup>   | СМА      | 12/2158                  | АП                            | ПЛЦ, ФАРМА                 | ГЛО                       | 8  | 3 |
| Sarkar & Grover <sup>104</sup>   | МА       | 15/995                   | АП                            | ФАРМА                      | ПРЭ                       | 5  | 1 |
| Kumar et al. <sup>105</sup>  | МА       | 13/1112                  | АП                            | ФАРМА                      | ПЛП                       | 8  | 1 |
| <b>Тикозные расстройства</b>   |          |                          |                               |                            |                           |    |   |
| Bloch et al. <sup>110</sup>  | МА       | 9/477                    | СТИМ, АД                      | ПЛЦ                        | ПРЭ                       | 4  | 1 |
| Yu et al. <sup>111</sup>   | МА       | 15/1070                  | СтНастр                       | ФАРМА                      | ОТВ                       | 7  | 3 |
| <b>Синдром Туретта</b>   |          |                          |                               |                            |                           |    |   |
| Hollis et al. <sup>112</sup>   | МА       | 40/2422                  | АП, α <sub>2</sub> , СТИМ, ПТ | ПЛЦ, СМЕШ                  | ПРЭ                       | 8  | 1 |
| Zheng et al. <sup>113</sup>  | МА       | 6/528                    | АП                            | ФАРМА                      | ПРЭ                       | 10 | 2 |
| МА – метаанализ, СМА – сетевой метаанализ, А – AMSTAR, С – AMSTAR-Content (медиана), АД – антидепрессанты, ОКТ – основанное на когнитивной терапии, ОСТ – основанное на семейной терапии, АктПС – активное психосоциальное, ПСД-О – психодинамически ориентированное, СТИМ – стимуляторы, α <sub>2</sub> – α <sub>2</sub> -агонисты (+=аугментация ими), АП – антипсихотики, НКОгн – нацеленное на когниции, НФ – нейрофидбэк, КОМБ – комбинация более чем одного метода лечения, НАВ – тренинг навыков, ПТ – поведенческая терапия, СтНастр – стабилизаторы настроения, РРВзаим – взаимодействие родитель-ребенок, ФАРМА – смешанная фармакотерапия, ПЛЦ – плацебо, ЛО – лист ожидания, БЛ – без лечения, ОЛ – обычное лечение, ПВНИ – психосоциальное вмешательство с низкой интенсивностью, СМЕШ – смешанные активные/неактивные контрольные группы, ПРЭ – первичные результаты по эффективности, РЕМ – ремиссия, РЕЦ – рецидив, ОТВ – ответ, С – суицидальность, ПЛП – прекращение лечение по любым причинам, ПЛН – прекращение лечения в связи с побочными эффектами, ПЛН – прекращение лечения в связи с неэффективностью, ДЕПР – депрессивные симптомы, ТРЕВ – симптомы тревоги, АГР – агрессивность, КЖ – качество жизни, ГЛО – глобальная оценка тяжести болезни, КОГ – когниции, Ф – функционирование, НС – не сообщается. |          |                          |                               |                            |                           |    |   |

размеры эффекта следующим образом: СРС<0 говорило в пользу вмешательства; ОШ/относительный риск (ОР) <1 в отношении результатов по отказу от лечения, суицидов и рецидивов говорил в пользу вмешательства; в то время как ОШ/ОР>1 для результатов по ответу на лечение и ремиссии говорило в пользу вмешательства.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Результаты поиска и охват литературы

Процесс поиска описан на Рисунке. Из 5231 первоначальных результатов мы оценили 910 полнотекстовых версий МА и СМА. Из них мы исключили 806 по специфическим причинам (список доступен по запросу). Список всех включенных МА и СМА представлен в Таблице 1, в которой также указано количество включенных РКИ и участников, а также методологическое качество (оценка по шкале AMSTAR) вместе с качеством включенных РКИ (медианная оценка AMSTAR-Content).

В итоге мы включили 14 СМА и 90 МА, сообщающих о 15 расстройствах или группах расстройств. По СДВГ мы включили 3 СМА<sup>5,20,21</sup> и 21 МА<sup>22-42</sup>; по аутизму 1 СМА<sup>43</sup> и

21 МА<sup>12,44-63</sup> (в том числе один, посвященный коморбидным тревожным расстройствам и аутизму)<sup>12</sup>; по депрессивным расстройствам – 2 СМА<sup>7,10</sup> и 7 МА<sup>64-70</sup>; по обсессивно-компульсивному расстройству 1 СМА<sup>71</sup> и 6 МА<sup>72-77</sup>; по тревожным расстройствам – 2 СМА<sup>11,78</sup> и 5 МА<sup>12,79-82</sup> (+2 МА, специфично по социальному тревожному расстройству<sup>83,84</sup>); по энурезу – 1 СМА<sup>85</sup> и 6 МА<sup>86-91</sup>, по деструктивному поведению/диссоциальным/поведенческим расстройствам – 5 МА<sup>92-96</sup> (плюс один, ориентированный на молодых людей с коморбидным СДВГ)<sup>25</sup>; по расстройствам пищевого поведения – 1 СМА<sup>97</sup> и 4 МА<sup>98-101</sup>; по расстройствам шизофренического спектра – 3 СМА<sup>8,102,103</sup> и 2 МА<sup>104,105</sup>; по биполярному расстройству – 4 МА<sup>106-109</sup>; по тикозному расстройству – 2 МА<sup>110,111</sup>; по синдрому Туретта – 2 МА<sup>112,113</sup>; по энкопрезу – 2 МА<sup>114,115</sup>; по расстройствам развития координации движений – 1 МА<sup>116</sup>; и по ПТСР – 1 МА<sup>117</sup>.

В целом 85,4% априорно выбранных лекарств были охвачены по крайней мере одним из двух первичных результирующих параметров, для психосоциальных вмешательств данное значение составило 55%, а для методов стимуляции мозга – 25%. Кроме того, 70% априорно выбранных результирующих параметров были охвачены лекарственными препаратами в виде монотерапии (лекарства против СДВГ: 65%;



| Таблица 2. Эффективность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга по сравнению с неактивным контролем у детей/подростков с расстройствами нейropsychического развития и деструктивным поведением/диссоциальными/поведенческими расстройствами |               |                             |               |                          |   |
|---|---------------|-----------------------------|---------------|--------------------------|---|
| Результирующий параметр   | Вмешательство | Размер эффекта (95% ДИ)     | Контроль      | Количество РКИ/пациентов | К |
| <b>Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)</b>   |               |                             |               |                          |   |
| <i>Фармакологические вмешательства</i>  |               |                             |               |                          |   |
| Эффективность (по оценке клинициста)  | Амфетамины    | СРС=-1,02 (-1,19 до -0,85)  | ПЛЦ/фиктивное | 46/9926                  | В |
|   | Метилфенидат  | СРС=-0,78 (-0,93 до -0,62)  | ПЛЦ/фиктивное | 46/9926                  | В |
|   | Клонидин      | СРС=-0,71 (-1,17 до -0,24)  | ПЛЦ/фиктивное | 46/9926                  | В |
|   | Гуанфацин     | СРС=-0,67 (-0,85 до -0,50)  | ПЛЦ/фиктивное | 46/9926                  | В |
|   | Модафинил     | СРС=-0,62 (-0,84 до -0,41)  | ПЛЦ/фиктивное | 46/9926                  | В |
|   | Атомoksetин   | СРС=-0,56 (-0,66 до -0,45)  | ПЛЦ/фиктивное | 46/9926                  | В |
| Эффективность (по оценке учителей)  | Дезипрамин    | СРС=-0,97 (-1,66 до -0,28)  | ПЛЦ/фиктивное | 2/89                     | Н |
|   | Метилфенидат  | СРС=-0,82 (-1,16 до -0,48)  | ПЛЦ/фиктивное | 16/1843                  | В |
|   | Модафинил     | СРС=-0,76 (-1,15 до -0,37)  | ПЛЦ/фиктивное | 16/1843                  | В |
|   | Амфетамины    | СРС=-0,55 (-0,83 до -0,27)  | ПЛЦ/фиктивное | 5/745                    | С |
|   | Гуанфацин     | СРС=-0,63 (-1,62 до 0,35)   | ПЛЦ/фиктивное | 16/1843                  | В |
|   | Атомoksetин   | СРС=-0,32 (-0,82 до 0,18)   | ПЛЦ/фиктивное | 16/1843                  | В |
| Эффективность (по оценке родителей)   | Дезипрамин    | СРС=-1,42 (-1,99 до -0,85)  | ПЛЦ/фиктивное | 2/99                     | Н |
|   | Амфетамины    | СРС=-1,07 (-1,36 до -0,79)  | ПЛЦ/фиктивное | 23/3796                  | В |
|   | Метилфенидат  | СРС=-0,84 (-0,95 до -0,72)  | ПЛЦ/фиктивное | 23/3796                  | В |
|   | Атомoksetин   | СРС=-0,60 (-0,71 до -0,50)  | ПЛЦ/фиктивное | 23/3796                  | В |
|   | Модафинил     | СРС=-0,46 (-0,61 до -0,31)  | ПЛЦ/фиктивное | 23/3796                  | В |
|   | Бупропион     | СРС=-0,32 (-0,69 до 0,05)   | ПЛЦ/фиктивное | 2/124                    | Н |
|   | Гуанфацин     | СРС=-0,23 (-0,90 до 0,45)   | ПЛЦ/фиктивное | 23/3796                  | В |
| Эффективность (смешанные оценки)  | Атомoksetин   | СРС=-0,17 (-0,23 до -0,11)  | ПЛЦ/фиктивное | 36/7579                  | С |
|   | Амфетамины    | СРС=-0,18 (-0,28 до -0,09)  | ПЛЦ/фиктивное | 36/7579                  | С |
|   | Метилфенидат  | СРС=-0,14 (-0,21 до -0,08)  | ПЛЦ/фиктивное | 36/7579                  | С |
|   | Гуанфацин     | СРС=-0,16 (-0,26 до -0,05)  | ПЛЦ/фиктивное | 36/7579                  | С |
|   | Клонидин      | СРС=-0,10 (-0,23 до 0,03)   | ПЛЦ/фиктивное | 36/7579                  | С |
| Ответ   | Дезипрамин    | <b>ОШ=36,76 (9,17–214)</b>  | ПЛЦ/фиктивное | 113/19398                | С |
|   | Амфетамины    | <b>ОШ=7,45 (5,1–11,09)</b>  | ПЛЦ/фиктивное | 113/19398                | С |
|   | Модафинил     | <b>ОШ=5,51 (3,04–10,32)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 113/19398                | С |
|   | Метилфенидат  | <b>ОШ=5,26 (4,09–6,82)</b>  | ПЛЦ/фиктивное | 113/19398                | С |
|   | Клонидин      | <b>ОШ=3,96 (1,89–8,41)</b>  | ПЛЦ/фиктивное | 113/19398                | С |
|   | Атомoksetин   | <b>ОШ=3,63 (2,81–4,73)</b>  | ПЛЦ/фиктивное | 113/19398                | С |
|   | Гуанфацин     | <b>ОШ=3,29 (2,27–4,82)</b>  | ПЛЦ/фиктивное | 113/19398                | С |
| Агрессивное поведение   | Амфетамины    | СРС=-1,15 (-1,38 до -0,93)  | ПЛЦ/фиктивное | 3/84                     | Н |
|   | Метилфенидат  | СРС=-0,26 (-1,10 до 0,68)   | ПЛЦ/фиктивное | 2/181                    | Н |
|   | Атомoksetин   | ОР=1,34 (0,91 до 1,97)      | ПЛЦ/фиктивное | 15/2067                  | С |
| Когниции: исполнительная память   | Метилфенидат  | СРС=-0,26 (-0,39 до -0,13)  | ПЛЦ/фиктивное | 7/468                    | Н |
| Когниции: неисполнительная память   | Метилфенидат  | СРС=-0,60 (-0,79 до -0,41)  | ПЛЦ/фиктивное | 8/635                    | Н |
| Когниции: время реакции   | Метилфенидат  | СРС=-0,21 (-0,30 до -0,12)  | ПЛЦ/фиктивное | 21/1095                  | Н |
| Когниции: торможение ответных реакций   | Метилфенидат  | СРС=-0,41 (-0,55 до -0,27)  | ПЛЦ/фиктивное | 16/846                   | Н |
| Приемлемость  | Клонидин      | <b>ОШ=0,40 (0,20–0,78)</b>  | ПЛЦ/фиктивное | 171/22961                | С |
|   | Метилфенидат  | <b>ОШ=0,59 (0,46–0,75)</b>  | ПЛЦ/фиктивное | 171/22961                | С |
|   | Арипипразол   | ОШ=0,61 (0,02–25,34)        | ПЛЦ/фиктивное | 171/22961                | С |
|   | Модафинил     | ОШ=0,67 (0,37–1,24)         | ПЛЦ/фиктивное | 171/22961                | С |
|   | Дезипрамин    | ОШ=0,70 (0,17–2,89)         | ПЛЦ/фиктивное | 171/22961                | С |
|   | Амфетамины    | ОШ=0,78 (0,52–1,18)         | ПЛЦ/фиктивное | 171/22961                | С |
|   | Гуанфацин     | ОШ=0,79 (0,54–1,14)         | ПЛЦ/фиктивное | 171/22961                | С |
|   | Атомoksetин   | ОШ=0,85 (0,68–1,07)         | ПЛЦ/фиктивное | 171/22961                | С |
| Переносимость   | Бупропион     | ОШ=1,54 (0,39–6,76)         | ПЛЦ/фиктивное | 171/22961                | С |
|   | Метилфенидат  | ОШ=1,31 (0,79–2,25)         | ПЛЦ/фиктивное | 60/12188                 | С |
|   | Модафинил     | ОШ=1,34 (0,57–3,18)         | ПЛЦ/фиктивное | 60/12188                 | С |
|   | Амфетамины    | ОШ=1,38 (0,64–3,00)         | ПЛЦ/фиктивное | 60/12188                 | С |
|   | Клонидин      | ОШ=2,32 (0,63–8,94)         | ПЛЦ/фиктивное | 58/НС                    | В |

| <b>Таблица 2. Эффективность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга по сравнению с неактивным контролем у детей/подростков с расстройствами нейropsychического развития и деструктивным поведением/диссоциальными/поведенческими расстройствами</b> |   |                                   |                                   |                                 |          |
|--|---|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------|
| <b>Результирующий параметр</b>   | <b>Вмешательство</b>                              | <b>Размер эффекта (95% ДИ)</b>    | <b>Контроль</b>                   | <b>Количество РКИ/пациентов</b> | <b>К</b> |
|  | Бупропион   | ОШ=3,60 (0,34–130)                | ПЛЦ/фиктивное                     | 60/12188                        | С        |
|  | Атомoksetин                                       | <b>ОШ=1,48 (1,01–2,18)</b>        | ПЛЦ/фиктивное                     | 60/12188                        | С        |
|  | Гуанфацин   | <b>ОШ=3,39 (1,93–6,3)</b>         | ПЛЦ/фиктивное                     | 60/12188                        | С        |
| Прекращение лечения в связи с неэффективностью   | Амфетамин   | <b>ОШ=0,11 (0,05–0,20)</b>        | ПЛЦ/фиктивное                     | 45/9087                         | С        |
|  | Клонидин  | <b>ОШ=0,29 (0,13–0,56)</b>        | ПЛЦ/фиктивное                     | 45/9087                         | С        |
|  | Метилфенидат                                      | <b>ОШ=0,31 (0,18–0,53)</b>        | ПЛЦ/фиктивное                     | 45/9087                         | С        |
|  | Гуанфацин   | <b>ОШ=0,37 (0,26–0,54)</b>        | ПЛЦ/фиктивное                     | 45/9087                         | С        |
|  | Атомoksetин                                       | <b>ОШ=0,47 (0,33–0,67)</b>        | ПЛЦ/фиктивное                     | 45/9087                         | С        |
|  | Бупропион   | ОШ=1,97 (0,19–57,4)               | ПЛЦ/фиктивное                     | 45/9087                         | С        |
|  | Функционирование                                  | Атомoksetин                       | <b>СРС=-0,48 (-0,62 до -0,33)</b> | ПЛЦ/фиктивное                   | 8/1308   |
| Функционирование: учеба  | Амфетамины  | <b>СРС=-0,56 (-0,73 до -0,39)</b> | ПЛЦ/фиктивное                     | 8/826                           | С        |
| Улучшение глобальной оценки заболевания  | Амфетамины  | <b>ОШ=7,71 (5,52–10,77)</b>       | ПЛЦ/фиктивное                     | 40/НС                           | В        |
|  | Атомoksetин                                       | <b>ОШ=2,28 (1,38–3,76)</b>        | ПЛЦ/фиктивное                     | 40/НС                           | В        |
|  | Гуанфацин   | <b>ОШ=3,63 (2,36–5,57)</b>        | ПЛЦ/фиктивное                     | 40/НС                           | В        |
|  | Метилфенидат                                      | <b>ОШ=5,57 (3,99–7,79)</b>        | ПЛЦ/фиктивное                     | 40/НС                           | В        |
|  | Модафинил   | <b>ОШ=3,22 (1,91–5,43)</b>        | ПЛЦ/фиктивное                     | 40/НС                           | В        |
|  | Клонидин  | ОШ=2,78 (0,91–8,53)               | ПЛЦ/фиктивное                     | 40/НС                           | В        |
| Глобальная тяжесть заболевания   | Амфетамины  | <b>СРС=-0,86 (-1,72 до -0,01)</b> | ПЛЦ/фиктивное                     | 2/86                            | С        |
|  | Дезипрамин  | <b>ОШ=26,41 (7,41–94,18)</b>      | ПЛЦ/фиктивное                     | 2/103                           | Н        |
| Качество жизни   | Метилфенидат                                      | <b>СРС=-0,61 (-0,80 до -0,42)</b> | ПЛЦ/фиктивное                     | 3/514                           | С        |
|  | Атомoksetин                                       | <b>СРС=-0,39 (-0,50 до -0,28)</b> | ПЛЦ/фиктивное                     | 16/2361                         | С        |
| Суицидальная попытка   | Атомoksetин                                       | ОР=0,84 (0,03–20,00)              | ПЛЦ/фиктивное                     | 23/3883                         | Н        |
| Суицидальные мысли   | Атомoksetин                                       | ОР=1,67 (0,83–3,36)               | ПЛЦ/фиктивное                     | 15/2517                         | С        |
| <b>Фармакологическая аугментация</b>   |   |                                   |                                   |                                 |          |
| Эффективность  | α <sub>2</sub> -агонисты + стимуляторы            | <b>СРС=-0,36 (-0,51 до -0,21)</b> | ПЛЦ/фиктивное                     | 3/719                           | С        |
| Приемлемость   | α <sub>2</sub> -агонисты + стимуляторы            | ОР=0,74 (0,37–1,48)               | ПЛЦ/фиктивное                     | 3/726                           | Н        |
| Переносимость  | α <sub>2</sub> -агонисты + стимуляторы            | ОР=0,77 (0,05–12,50)              | ПЛЦ/фиктивное                     | 3/726                           | Н        |
| Прекращение лечения в связи с неэффективностью   | α <sub>2</sub> -агонисты + стимуляторы            | ОР=0,49 (0,21–1,13)               | ПЛЦ/фиктивное                     | 3/726                           | С        |
| <b>Психосоциальные вмешательства</b>   |   |                                   |                                   |                                 |          |
| Эффективность (смешанные оценки)   | Тренинг социальных навыков                        | <b>СРС=-0,39 (-0,63 до -0,15)</b> | ЛО/БЛ                             | 15/2857                         | Н        |
| Эффективность (по оценке учителей)   | Тренинг социальных навыков                        | <b>СРС=-0,26 (-0,47 до -0,05)</b> | ЛО/БЛ                             | 14/1379                         | С        |
| Эффективность (по оценке родителей)  | Тренинг социальных навыков                        | <b>СРС=-0,54 (-0,81 до -0,26)</b> | ЛО/БЛ                             | 11/1206                         | Н        |
| Эффективность (по оценке клинициста)   | Тренинг социальных навыков                        | СРС=-3,15 (-9,88 до 3,57)         | ЛО/БЛ                             | 2/107                           | Н        |
| Ответ  | Поведенческая терапия                             | <b>ОШ=2,97 (1,53–5,88)</b>        | ПЛЦ/фиктивное                     | 113/19 398                      | С        |
|  | Когнитивный тренинг                               | ОШ=0,70 (0,12–3,87)               | ПЛЦ/фиктивное                     | 113/19 398                      | С        |
| Приемлемость   | Поведенческая терапия                             | <b>ОШ=0,58 (0,33–0,99)</b>        | ПЛЦ/фиктивное                     | 171/22 961                      | С        |
|  | Когнитивный тренинг                               | ОШ=1,32 (0,71–2,52)               | ПЛЦ/фиктивное                     | 171/22 961                      | С        |
| Функционирование: учеба  | Тренинг социальных навыков                        | СРС=-0,15 (-0,31 до 0,01)         | ЛО/БЛ                             | 5/642                           | С        |
| Глобальная тяжесть заболевания   | Поведенческая терапия                             | <b>ОШ=2,99 (1,21–7,31)</b>        | ПЛЦ/фиктивное                     | 113/19 398                      | С        |
|  | Когнитивный тренинг                               | ОШ=0,39 (0,01–5,80)               | ПЛЦ/фиктивное                     | 113/19 398                      | С        |
| Функционирование: социальные навыки (по смешанным оценкам)   | Тренинг социальных навыков                        | <b>СРС=-0,29 (-0,47 до -0,11)</b> | ЛО/БЛ                             | 19/2649                         | Н        |
| Функционирование: социальные навыки (по оценке родителей)  | Тренинг социальных навыков + вовлечение родителей | <b>СРС=-0,43 (-0,70 до -0,15)</b> | ЛО/БЛ                             | 4/337                           | Н        |
|  | Тренинг социальных навыков                        | <b>СРС=-0,19 (-0,32 до -0,06)</b> | ЛО/БЛ                             | 15/1609                         | С        |
| Функционирование: социальные навыки (по оценке учителей)   | Тренинг социальных навыков + вовлечение родителей | СРС=-0,15 (-0,41 до 0,12)         | ЛО/БЛ                             | 4/632                           | С        |
|  | Тренинг социальных навыков                        | СРС=-0,11 (-0,22 до 0,00)         | ЛО/БЛ                             | 11/1271                         | С        |

| <b>Таблица 2. Эффективность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга по сравнению с неактивным контролем у детей/подростков с расстройствами нейрпсихического развития и деструктивным поведением/диссоциальными/поведенческими расстройствами</b> |                                      |   |                 |                                 |          |
|--|--------------------------------------|---|-----------------|---------------------------------|----------|
| <b>Результирующий параметр</b>   | <b>Вмешательство</b>                 | <b>Размер эффекта (95% ДИ)</b>              | <b>Контроль</b> | <b>Количество РКИ/пациентов</b> | <b>К</b> |
| Функционирование: эмоции (по смешанным оценкам)  | Тренинг социальных навыков           | CPC=0,20 (-0,01 до 0,41)                    | ЛО/БЛ           | 5/353                           | Н        |
| Функционирование: эмоции (по оценке родителей)   | Тренинг социальных навыков           | CPC=0,27 (-0,05 до 0,59)                    | ЛО/БЛ           | 3/173                           | Н        |
| Функционирование: эмоции (по оценке учителей)  | Тренинг социальных навыков           | CPC=0,02 (-0,68 до 0,72)                    | ЛО/БЛ           | 2/129                           | Н        |
| <b>Методы стимуляции мозга</b>   |                                      |   |                 |                                 |          |
| Ответ  | Нейрофидбэк                          | OШ=1,96 (0,52–8,26)                         | ПЛЦ/фиктивное   | 113/19 398                      | С        |
| Приемлемость   | Нейрофидбэк                          | OШ=0,59 (0,31–1,14)                         | ПЛЦ/фиктивное   | 171/22 961                      | С        |
| <b>Комбинированные вмешательства</b>   |                                      |   |                 |                                 |          |
| Ответ  | Метилфенидат + тренинг для родителей | <b>OШ=55,63 (3,18–29,52×10<sup>2</sup>)</b> | ПЛЦ/фиктивное   | 113/19 398                      | С        |
|  | Метилфенидат + Клонидин              | <b>OШ=21,91 (5,52–105,40)</b>               | ПЛЦ/фиктивное   | 113/19 398                      | С        |
|  | Атомoksetин + тренинг для родителей  | <b>OШ=2,48 (0,51–11,79)</b>                 | ПЛЦ/фиктивное   | 113/19 398                      | С        |
| Приемлемость   | Метилфенидат + Клонидин              | <b>OШ=0,32 (0,13–0,77)</b>                  | ПЛЦ/фиктивное   | 171/22 961                      | С        |
| <b>СДВГ и расстройства интеллектуального развития</b>  |                                      |   |                 |                                 |          |
| Эффективность  | Метилфенидат                         | CPC=-0,88 (-1,14 до -0,61)                  | ПЛЦ/фиктивное   | 8/424                           | Н        |
| Приемлемость   | Метилфенидат                         | OШ=1,68 (0,68–4,14)                         | ПЛЦ/фиктивное   | 4/215                           | Н        |
| Переносимость  | Метилфенидат                         | OШ=4,82 (0,98–23,63)                        | ПЛЦ/фиктивное   | 4/215                           | Н        |
| <b>Расстройства аутистического спектра</b>   |                                      |   |                 |                                 |          |
| <b>Фармакологические вмешательства</b>   |                                      |   |                 |                                 |          |
| Эффективность: неуместная речь (по смешанным оценкам)  | Арипипразол                          | CPC=-0,30 (-0,50 до -0,09)                  | ПЛЦ/фиктивное   | 3/400                           | Н        |
| Эффективность: стереотипии (по смешанным оценкам)  | Арипипразол                          | CPC=-0,32 (-0,53 до -0,12)                  | ПЛЦ/фиктивное   | 3/400                           | С        |
|  | Метилфенидат                         | CPC=-0,18 (-0,46 до 0,11)                   | ПЛЦ/фиктивное   | 5/127                           | С        |
|  | Атомoksetин                          | CPC=-0,16 (-0,50 до 0,18)                   | ПЛЦ/фиктивное   | 4/281                           | Н        |
| Эффективность: в целом (по смешанным оценкам)  | Метилфенидат                         | CPC=-0,53 (-1,26 до 0,19)                   | ПЛЦ/фиктивное   | 2/37                            | Н        |
| Эффективность: социальные взаимодействия (по оценке родителей)   | Метилфенидат                         | CPC=-0,21 (-0,6 до 0,18)                    | ПЛЦ/фиктивное   | 2/90                            | Н        |
| Эффективность: социальные взаимодействия (по оценке учителей)  | Метилфенидат                         | CPC=-0,51 (-1,07 до 0,05)                   | ПЛЦ/фиктивное   | 3/103                           | Н        |
| Эффективность: стереотипии (по оценке родителей)   | Метилфенидат                         | CPC=-0,34 (-0,84 до 0,17)                   | ПЛЦ/фиктивное   | 3/НС                            | Н        |
| Эффективность: социальное отстранение (по смешанным оценкам)   | Арипипразол                          | CPC=-0,13 (-0,33 до 0,08)                   | ПЛЦ/фиктивное   | 3/400                           | С        |
| Ответ  | Рисперидон                           | <b>OШ=2,57 (1,35–4,86)</b>                  | ПЛЦ/фиктивное   | 3/241                           | Н        |
|  | Арипипразол                          | <b>OP=2,08 (1,24–3,46)</b>                  | ПЛЦ/фиктивное   | 3/400                           | Н        |
| Агрессивное поведение  | Рисперидон                           | CPC=-0,29 (-0,48 до -0,11)                  | ПЛЦ/фиктивное   | 8/878                           | Н        |
|  | Арипипразол                          | CPC=-0,24 (-0,40 до -0,08)                  | ПЛЦ/фиктивное   | 8/878                           | Н        |
|  | Вальпроаты                           | CPC=-0,18 (-0,71 до 0,35)                   | ПЛЦ/фиктивное   | 2/57                            | С        |
|  | Луразидон                            | CPC=-0,05 (-0,27 до 0,18)                   | ПЛЦ/фиктивное   | 8/878                           | Н        |
| Приемлемость   | Рисперидон                           | <b>OP=0,52 (0,32–0,86)</b>                  | ПЛЦ/фиктивное   | 6/379                           | С        |
|  | Антипсихотики                        | <b>OP=0,61 (0,48–0,78)</b>                  | ПЛЦ/фиктивное   | 15/1124                         | С        |
|  | Арипипразол                          | <b>OP=0,67 (0,49–0,90)</b>                  | ПЛЦ/фиктивное   | 5/526                           | С        |
|  | Галоперидол                          | OP=0,80 (0,24–2,62)                         | ПЛЦ/фиктивное   | 2/60                            | С        |
|  | Стабилизаторы настроения             | OP=1,27 (0,53–3,06)                         | ПЛЦ/фиктивное   | 5/125                           | С        |
| Переносимость  | Рисперидон                           | OP=0,71 (0,17–2,92)                         | ПЛЦ/фиктивное   | 5/339                           | С        |
|  | Антипсихотики                        | OP=0,99 (0,55–1,79)                         | ПЛЦ/фиктивное   | 12/1010                         | С        |
|  | Стабилизаторы настроения             | OP=1,13 (0,36–3,53)                         | ПЛЦ/фиктивное   | 4/112                           | С        |
|  | Арипипразол                          | OP=1,24 (0,57–2,71)                         | ПЛЦ/фиктивное   | 4/493                           | С        |

| <b>Таблица 2. Эффективность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга по сравнению с неактивным контролем у детей/подростков с расстройствами нейropsychического развития и деструктивным поведением/диссоциальными/поведенческими расстройствами</b> |   |                                   |                 |                                 |          |
|--|---|-----------------------------------|-----------------|---------------------------------|----------|
| <b>Результирующий параметр</b>   | <b>Вмешательство</b>                          | <b>Размер эффекта (95% ДИ)</b>    | <b>Контроль</b> | <b>Количество РКИ/пациентов</b> | <b>К</b> |
| Прекращение лечения в связи с неэффективностью   | Стабилизаторы настроения                      | OR=2,11 (0,36–12,42)              | ПЛЦ/фиктивное   | 3/60                            | С        |
| Глобальная оценка тяжести заболевания  | Арипипразол                                   | <b>CRC=-0,54 (-0,77 до -0,32)</b> | ПЛЦ/фиктивное   | 3/400                           | С        |
|  | Рisperидон                                    | <b>OШ=10,5 (4,80–22,60)</b>       | ПЛЦ/фиктивное   | 6/446                           | Н        |
|  | Стабилизаторы настроения                      | OR=1,55 (0,39–6,21)               | ПЛЦ/фиктивное   | 3/77                            | Н        |
| Рецидив  | Рisperидон                                    | <b>OR=0,30 (0,13–0,68)</b>        | ПЛЦ/фиктивное   | 2/56                            | С        |
| <b>Психосоциальные вмешательства</b>   |   |                                   |                 |                                 |          |
| Эффективность: распознавание эмоций (по смешанным оценкам)   | Вмешательство с использованием компьютера     | CRC=-0,53 (-1,12 до 0,05)         | ЛО/БЛ           | 2/48                            | Н        |
|  | Тренинг социальных навыков                    | CRC=-0,34 (-0,88 до 0,20)         | ЛО/БЛ           | 2/54                            | Н        |
| Эффективность: социальная компетентность (по смешанным оценкам)  | Тренинг социальных навыков                    | <b>CRC=-0,47 (-0,78 до -0,16)</b> | ЛО/БЛ           | 4/178                           | Н        |
| Тревога (по оценке пациента)   | Когнитивно-поведенческая терапия              | CRC=-0,61 (-1,54 до 0,33)         | ЛО/БЛ           | 5/181                           | Н        |
| Тревога (по оценке родителей)  | Когнитивно-поведенческая терапия              | <b>CRC=-1,12 (-1,91 до -0,34)</b> | ЛО/БЛ           | 7/244                           | Н        |
| Функционирование: коллективное внимание  | Тренинг навыков-коллективное внимание         | <b>CRC=-0,66 (-0,93 до -0,40)</b> | ЛО/БЛ           | 9/417                           | Н        |
| <b>Деструктивное поведение/диссоциальные/поведенческие расстройства (с или без СДВГ)</b>   |   |                                   |                 |                                 |          |
| <b>Фармакологические вмешательства</b>   |   |                                   |                 |                                 |          |
| Эффективность (по оценке клинициста)   | Рisperидон                                    | <b>CRC=-0,48 (-0,71 до -0,24)</b> | ПЛЦ/фиктивное   | 4/293                           | Н        |
| Эффективность (по оценке родителей)  | Рisperидон                                    | <b>CRC=-0,79 (-1,06 до -0,52)</b> | ПЛЦ/фиктивное   | 2/225                           | С        |
| Эффективность (по смешанным оценкам)   | Рisperидон                                    | <b>CRC=-0,32 (-0,49 до -0,16)</b> | ПЛЦ/фиктивное   | 4/590                           | С        |
| Ответ: агрессивное поведение   | Вальпроаты                                    | <b>OШ=15,6 (1,91–128,1)</b>       | ПЛЦ/фиктивное   | 2/47                            | Н        |
|  | Литий   | <b>OR=4,56 (1,97–10,56)</b>       | ПЛЦ/фиктивное   | 3/116                           | Н        |
| Агрессивное поведение (по оценке клинициста)   | Смешанное (Рisperидон, кветиапин)             | CRC=-0,24 (-0,76 до 0,29)         | ПЛЦ/фиктивное   | 2/57                            | Н        |
| Агрессивное поведение (по оценке родителей)  | Рisperидон                                    | <b>CRC=-0,72 (-0,99 до -0,46)</b> | ПЛЦ/фиктивное   | 3/238                           | С        |
| Агрессивное поведение (по смешанным оценкам)   | Рisperидон                                    | <b>CRC=-0,60 (-0,89 до -0,31)</b> | ПЛЦ/фиктивное   | 2/188                           | Н        |
|  | Смешанное (Рisperидон, Литий, Метилфенидат)   | CRC=-1,93 (-3,88 до 0,02)         | ПЛЦ/фиктивное   | 4/172                           | Н        |
| Приемлемость   | Смешанное (Рisperидон, Литий, Метилфенидат)   | OR=0,97 (0,60–1,55)               | ПЛЦ/фиктивное   | 8/631                           | Н        |
| Глобальная общая тяжесть заболевания   | Рisperидон                                    | <b>CRC=-1,31 (-1,88 до -0,74)</b> | ПЛЦ/фиктивное   | 2/58                            | Н        |
|  | Смешанное (Рisperидон, кветиапин)             | <b>CRC=-0,30 (-0,49 до -0,12)</b> | ПЛЦ/фиктивное   | 5/435                           | С        |
|  | Смешанное (Карбамазепин, Литий, Амфетамины)   | OR=2,39 (1,10–5,21)               | ПЛЦ/фиктивное   | 4/136                           | Н        |
| <b>Психосоциальные вмешательства</b>   |   |                                   |                 |                                 |          |
| Эффективность (по оценке родителей)  | Поведенческие вмешательства (родители + дети) | <b>CRC=-1,00 (-1,68 до -0,32)</b> | ЛО/БЛ           | 3/207                           | Н        |
| <b>Интеллектуальные нарушения и деструктивное поведение/диссоциальные расстройства (с или без СДВГ)</b>  |   |                                   |                 |                                 |          |
| Агрессивное поведение (по оценке клинициста)   | Рisperидон                                    | <b>CRC=-1,09 (-1,39 до -0,79)</b> | ПЛЦ/фиктивное   | 4/257                           | Н        |
|  | Арипипразол                                   | <b>CRC=-0,64 (-0,91 до -0,36)</b> | ПЛЦ/фиктивное   | 2/308                           | Н        |
|  | Вальпроаты                                    | CRC=-0,06 (-0,75 до 0,63)         | ПЛЦ/фиктивное   | 2/57                            | Н        |
| Агрессивное поведение (по смешанным оценкам)   | Рisperидон                                    | <b>CRC=-0,70 (-1,01 до -0,39)</b> | ПЛЦ/фиктивное   | 3/266                           | Н        |
| <b>Расстройства развития координации движений</b>  |   |                                   |                 |                                 |          |
| Эффективность  | Тренинг навыков                               | CRC=-0,27 (-0,85 до 0,31)         | ЛО/БЛ           | 2/51                            | Н        |
| <b>Тикозные расстройства</b>   |   |                                   |                 |                                 |          |
| Эффективность: тики (по оценке клинициста)   | Дезипрамин                                    | CRC=-0,44 (-0,91 до 0,02)         | ПЛЦ/фиктивное   | 2/75                            | Н        |
|  | Метилфенидат                                  | CRC=-0,28 (-0,58 до 0,03)         | ПЛЦ/фиктивное   | 4/191                           | Н        |



| Таблица 2. Эффективность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга по сравнению с неактивным контролем у детей/подростков с расстройствами нейropsychического развития и деструктивным поведением/диссоциальными/поведенческими расстройствами  |  |                                   |               |                          |   |
|--|--|-----------------------------------|---------------|--------------------------|---|
| Результирующий параметр  | Вмешательство  | Размер эффекта (95% ДИ)           | Контроль      | Количество РКИ/пациентов | К |
| <b>Синдром Туретта</b>   |  |                                   |               |                          |   |
| Эффективность (по оценке клинициста)   | Антипсихотики (Галоперидол, Пимозид, Рисперидон, Зипрасидон) | <b>СРС=-0,74 (-1,08 до -0,41)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 4/75                     | Н |
|  | Гуанфацин  | <b>СРС=-0,73 (-1,26 до -0,20)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 2/58                     | Н |
|  | Метилфенидат   | СРС=-0,17 (-0,46 до 0,11)         | ПЛЦ/фиктивное | 4/161                    | Н |
| РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, СРС – стандартизированная разность средних, ОШ – отношение шансов, ОР – относительный риск, ПЛЦ – плацебо, ЛО – лист ожидания, БЛ – без лечения, НС – не сообщается, К – качество (В – высокое, С – среднее, Н – низкое). Жирный шрифт отражает статистически значимые величины. СРС<0 значит, что вмешательство более эффективно, чем контроль. В отношении результатов по отказу от лечения (приемлемость, переносимость, неэффективность) и рецидиву, ОШ/ОР<1 говорит в пользу вмешательства. Для результатов по ответу на терапию и ремиссии, ОШ/ОР>1 говорит в пользу вмешательства. |  |                                   |               |                          |   |

антидепрессанты: 55%; антипсихотики: 40%; стабилизаторы настроения: 25%), 80% – психосоциальными вмешательствами и 20% – методами стимуляции мозга.

Среди лекарств в виде монотерапии с данными о первичных результирующих параметрах наиболее освещенными в литературе были атомоксетин (11 результатов), метилфенидат (9 результатов), амфетамины и рисперидон (8 результатов), арипипразол, флуоксетин, гуанфацин, луразидон и кветиапин (7 результатов), а также азенапин, клонидин, оланзапин, палиперидон и сертралин (6 результатов). Психосоциальные вмешательства в виде монотерапии, наиболее освещенные в литературе, включали КПТ (12 результатов), поведенческую терапию (9 результатов), терапию взаимодействия родителей и детей (7 результатов) и ориентированную на КПТ, психодинамическую и семейную терапию (6 результатов). Среди вмешательств по стимуляции мозга нейрофидбэк был единственным методом с данными, которые могли быть включены в этот зонтичный обзор (4 результата).

### Качество включенных работ

Среди 14 СМА РКИ средний балл по AMSTAR составил 9,5 (межквартильный диапазон, IQR: 7-11), а средний балл по AMSTAR-Content составил 4 (IQR: 2,75-5). Средний общий балл качества по всем размерам эффекта был низким у 6 СМА (42,9%), умеренным у шести (42,9%), высоким у оставшихся двух (14,2%).

Среди 90 МА РКИ средний балл по AMSTAR составил 9 (IQR: 7-10), а средний балл по AMSTAR-Content был 2 (IQR: 1-3). Средний общий балл качества по всем размерам эффекта был низким у 71 МА (78,9%), умеренным у 19 (21,1%). Высокий балл не получил ни один МА.

Среди всех СМА и МА РКИ в отношении лекарств медиана оценки качества по AMSTAR составила 10 (IQR: 7-11), качество было низким в 0,8%, умеренным в 24,7% и высоким в 74,4% СМА/МА, в то время как медиана оценки качества AMSTAR-Content составила 4 (IQR: 3-5), качество было низким в 30,1%, умеренным в 58,6% и высоким в 11,3%.

Среди всех СМА и МА РКИ в отношении психосоциальных вмешательств медиана оценки качества по AMSTAR составила 11 (IQR: 10-12), качество было умеренным в 8,2% и высоким в 91,8% СМА/МА, в то время как медиана оценки качества по AMSTAR-Content составила 2 (IQR: 1-3), качество было низким в 87,4% и умеренным в 12,6%.

Среди работ по методам стимуляции мозга средний балл качества по AMSTAR составил 9 (IQR: 8-10), качество было средним в 16,7% и высоким в 83,3% СМА/МА, в то время как средний балл качества по AMSTAR-Content составил 2 (IQR: 1-4), качество было низким в 66,7% и умеренным в 33,3%.

### Эффективность, приемлемость и переносимость фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга (Таблицы 2-7)

#### СДВГ

Результаты по СДВГ приведены в Таблицах 2, 6 и 7. Амфетамины, метилфенидат, дезипрамин и модафинил имели наибольший размер эффекта в качестве первичного результата эффективности.

Среди двух наилучших вариантов вмешательств, амфетамины имели наибольший размер эффекта в качестве первичного результата эффективности на основе оценок клиницистов по сравнению с плацебо (большой размер эффекта), и превосходили плацебо также в отношении ответа на лечение (большой размер эффекта), агрессивного поведения (большой размер эффекта), способности к обучению (средний размер эффекта), глобальной тяжести болезни (большой размер эффекта) и более редкого прекращения лечения из-за неэффективности (большой размер эффекта), без существенных различий в отношении прекращения лечения по всем причинам («приемлемость») или прекращения лечения из-за непереносимости (см. Таблицу 2).

Для метилфенидата отмечались от среднего до большого размеры эффекта в отношении первичного результата эффективности по сравнению с плацебо по разным показателям. Метилфенидат превосходил плацебо в отношении когнитивных способностей, исключая внимание (от малого до среднего размера эффекта), глобального улучшения состояния (большой размер эффекта), качества жизни (средний размер эффекта), приемлемости (малый размер эффекта) и более редкого прекращения лечения из-за неэффективности (средний размер эффекта), без существенных различий в отношении прекращения лечения из-за непереносимости. Эффективность метилфенидата была также подтверждена у людей молодого возраста с сопутствующей умственной отсталостью (см. Таблицу 2).

Клонидин, гуанфацин и атомоксетин также были эффективны, оценивая по первичным результатам эффективности, но с менее однородными результатами среди рецензентов. Среди психосоциальных вмешательств обучение социальным навыкам имело положительный эффект на первичные результаты эффективности и функционирования (от малого до среднего размера эффекта); однако контрольная группа была представлена испытуемыми в «листе ожидания»/не получавшими лечения. Только поведенческая терапия превзошла плацебо по ответу на лечение (малый размер эффекта), влиянию на глобальную тяжесть болезни (малый размер эффекта) и приемлемости (малый размер эффекта). Нейрофидбэк не показал каких-либо существенных результатов по эффективности, равно как и не выявил каких-либо различий в приемлемости (см. Таблицу 2).

| Таблица 3. Эффективность и действенность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга по сравнению с неактивным контролем у детей/подростков с расстройствами шизофренического спектра, депрессивными и биполярными расстройствами |               |                                   |               |                          |   |
|--|---------------|-----------------------------------|---------------|--------------------------|---|
| Результирующий показатель  | Вмешательство | Размер эффекта (95% ДИ)           | Контроль      | Количество РКИ/пациентов | К |
| <b>Расстройства шизофренического спектра</b>   |               |                                   |               |                          |   |
| Эффективность (по оценкам клинициста)  | Оланзапин     | <b>СРС=-0,74 (-1,05 до -0,44)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | Н |
|  | Рisperидон    | <b>СРС=-0,62 (-0,89 до -0,34)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | Н |
|  | Луразидон     | <b>СРС=-0,48 (-0,71 до -0,25)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | С |
|  | Арипипразол   | <b>СРС=-0,43 (-0,63 до -0,24)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | С |
|  | Кветиапин     | <b>СРС=-0,42 (-0,65 до -0,19)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | С |
|  | Палиперидон   | <b>СРС=-0,42 (-0,66 до -0,18)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | Н |
|  | Азенапин      | <b>СРС=-0,38 (-0,66 до -0,11)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | С |
|  | Зипрасидон    | СРС=-0,14 (-0,40 до 0,11)         | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | Н |
| Ответ  | Рisperидон    | <b>ОШ=3,46 (1,92-6,23)</b>        | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | Н |
|  | Оланзапин     | <b>ОШ=2,64 (1,07-4,18)</b>        | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | Н |
|  | Луразидон     | <b>ОШ=2,56 (1,45-4,48)</b>        | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | С |
|  | Палиперидон   | <b>ОШ=2,12 (1,07-4,18)</b>        | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | Н |
|  | Кветиапин     | <b>ОШ=1,86 (1,03-3,32)</b>        | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | С |
|  | Азенапин      | ОШ=1,73 (0,96-3,10)               | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | С |
| Глобальная оценка тяжести болезни  | Оланзапин     | <b>СРС=-0,6 (-1,18 до -0,02)</b>  | ПЛЦ/фиктивное | 13/2210                  | С |
|  | Рisperидон    | <b>СРС=-0,50 (-0,73 до -0,27)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 12/2158                  | Н |
|  | Палиперидон   | <b>СРС=-0,44 (-0,67 до -0,22)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 12/2158                  | Н |
|  | Луразидон     | <b>СРС=-0,41 (-0,77 до -0,05)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 13/2210                  | С |
|  | Кветиапин     | <b>СРС=-0,41 (-0,77 до -0,05)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 13/2210                  | С |
|  | Зипрасидон    | <b>СРС=-0,40 (-0,68 до -0,12)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 13/2210                  | С |
|  | Арипипразол   | <b>СРС=-0,35 (-0,59 до -0,11)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 13/2210                  | С |
|  | Азенапин      | <b>СРС=-0,29 (-0,53 до -0,06)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 13/2210                  | С |
| Приемлемость   | Палиперидон   | <b>ОШ=0,26 (0,08-0,80)</b>        | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | Н |
|  | Рisperидон    | <b>ОШ=0,31 (0,14-0,72)</b>        | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | Н |
|  | Оланзапин     | <b>ОШ=0,36 (0,15-0,85)</b>        | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | Н |
|  | Луразидон     | ОШ=0,53 (0,18-1,55)               | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | С |
|  | Зипрасидон    | ОШ=0,59 (0,22-1,58)               | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | Н |
|  | Кветиапин     | ОШ=0,63 (0,27-1,43)               | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | С |
|  | Азенапин      | ОШ=0,91 (0,33-2,56)               | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | С |
|  | Арипипразол   | ОШ=1,48 (0,60-3,67)               | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | С |
| Переносимость  | Луразидон     | ОШ=0,45 (0,16-1,22)               | ПЛЦ/фиктивное | 13/2210                  | С |
|  | Зипрасидон    | ОШ=0,99 (0,45-2,30)               | ПЛЦ/фиктивное | 13/2210                  | С |
|  | Рisperидон    | ОШ=2,38 (0,57-13,56)              | ПЛЦ/фиктивное | 13/2210                  | С |
|  | Арипипразол   | ОШ=2,54 (0,70-14,48)              | ПЛЦ/фиктивное | 13/2210                  | С |
|  | Азенапин      | ОШ=2,67 (0,82-12,47)              | ПЛЦ/фиктивное | 13/2210                  | С |
|  | Кветиапин     | ОШ=3,29 (0,92-16,75)              | ПЛЦ/фиктивное | 13/2210                  | С |
|  | Оланзапин     | <b>ОШ=7,76 (1,23-87,44)</b>       | ПЛЦ/фиктивное | 13/2210                  | С |
|  | Палиперидон   | <b>ОШ=23,12 (2,38-778,70)</b>     | ПЛЦ/фиктивное | 13/2210                  | С |
| Отказ от лечения в связи с неэффективностью  | Палиперидон   | <b>ОШ=0,10 (0,04-0,28)</b>        | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | Н |
|  | Оланзапин     | <b>ОШ=0,14 (0,06-0,31)</b>        | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | Н |
|  | Рisperидон    | <b>ОШ=0,17 (0,07-0,42)</b>        | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | Н |
|  | Зипрасидон    | <b>ОШ=0,41 (0,20-0,84)</b>        | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | Н |
|  | Луразидон     | ОШ=0,39 (0,09-1,77)               | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | С |
|  | Азенапин      | ОШ=0,63 (0,23-1,73)               | ПЛЦ/фиктивное | 28/3003                  | С |
| <b>Депрессивные расстройства</b>   |               |                                   |               |                          |   |
| <b>Фармакологические вмешательства</b>   |               |                                   |               |                          |   |
| Эффективность (по оценкам клинициста)  | Флуоксетин    | <b>СРС=-0,51 (-0,84 до -0,18)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 70/8906                  | С |
|  | Дезипрамин    | СРС=-0,43 (-1,26 до 0,39)         | ПЛЦ/фиктивное | 70/8906                  | С |
|  | Дулоксетин    | СРС = -0,22 (-0,85 до 0,42)       | ПЛЦ/фиктивное | 70/8906                  | С |
|  | Венлафаксин   | СРС = -0,25 (-0,87 до 0,36)       | ПЛЦ/фиктивное | 70/8906                  | С |
|  | Миртазапин    | СРС = -0,23 (-0,97 до 0,51)       | ПЛЦ/фиктивное | 70/8906                  | С |
|  | Циталопрам    | СРС=-0,18 (-0,89 до 0,55)         | ПЛЦ/фиктивное | 70/8906                  | С |
|  | Эсциталопрам  | СРС=-0,17 (-0,88 до 0,54)         | ПЛЦ/фиктивное | 70/8906                  | С |

**Таблица 3. Эффективность и действенность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга по сравнению с неактивным контролем у детей/подростков с расстройствами шизофренического спектра, депрессивными и биполярными расстройствами**

| Результирующий показатель  | Вмешательство                                 | Размер эффекта (95% ДИ)     | Контроль      | Количество РКИ/пациентов | К |
|----------------------------|---|-----------------------------|---------------|--------------------------|---|
|                            | Пароксетин                                    | CPC=-0,16 (-0,67 до 0,35)   | ПЛЦ/фиктивное | 70/8906                  | С |
|                            | Нефазодон                                     | CPC=-0,14 (-0,85 до 0,57)   | ПЛЦ/фиктивное | 70/8906                  | С |
|                            | Дезвенлафаксин                                | CPC=-0,12 (-0,79 до 0,54)   | ПЛЦ/фиктивное | 70/8906                  | С |
|                            | Сертралин                                     | CPC=-0,11 (-0,71 до 0,49)   | ПЛЦ/фиктивное | 70/8906                  | С |
|                            | Имипрамин                                     | CPC=-0,03 (-0,75 до 0,68)   | ПЛЦ/фиктивное | 70/8906                  | С |
|                            | Вилазодон                                     | CPC=-0,09 (-1,09 до 0,90)   | ПЛЦ/фиктивное | 70/8906                  | С |
|                            | Амитриптилин                                  | CPC=0,08 (-1,11 до 1,27)    | ПЛЦ/фиктивное | 70/8906                  | С |
|                            | Нортриптилин                                  | <b>CPC=1,14 (0,46–1,81)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 70/8906                  | С |
| Ответ                      | Нефазодон                                     | <b>OШ=2,1 (1,06–4,89)</b>   | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Дулоксетин                                    | <b>OШ=1,74 (1,12–2,84)</b>  | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Флуоксетин                                    | <b>OШ=1,70 (1,25–2,39)</b>  | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Дезипрамин                                    | OШ=1,59 (0,67–4,84)         | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Эсциталопрам                                  | OШ=1,53 (0,96–2,58)         | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Сертралин                                     | OШ=1,44 (0,79–2,97)         | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Пароксетин                                    | OШ=1,3 (0,89–1,99)          | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Венлафаксин                                   | OШ=1,16 (0,72–2,03)         | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Циталопрам                                    | OШ=1,02 (0,62–1,82)         | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Имипрамин                                     | OШ=0,83 (0,48–1,54)         | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Нортриптилин                                  | OШ=0,57 (0,24–1,64)         | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
| Амитриптилин               | OШ=0,22 (0,05–2,78)                           | ПЛЦ/фиктивное               | 34/5260       | С                        |   |
| Приемлемость               | Нефазодон                                     | OШ=0,49 (0,21–1,39)         | ПЛЦ/фиктивное | 66/9075                  | С |
|                            | Вилазодон                                     | OШ=0,59 (0,27–1,54)         | ПЛЦ/фиктивное | 66/9075                  | С |
|                            | Нортриптилин                                  | OШ=0,76 (0,28–3,41)         | ПЛЦ/фиктивное | 66/9075                  | С |
|                            | Флуоксетин                                    | OШ=0,78 (0,56–1,15)         | ПЛЦ/фиктивное | 66/9075                  | С |
|                            | Миртазапин                                    | OШ=0,83 (0,40–2,08)         | ПЛЦ/фиктивное | 66/9075                  | С |
|                            | Дезвенлафаксин                                | OШ=0,85 (0,47–1,74)         | ПЛЦ/фиктивное | 66/9075                  | С |
|                            | Циталопрам                                    | OШ=0,96 (0,52–1,97)         | ПЛЦ/фиктивное | 66/9075                  | С |
|                            | Дулоксетин                                    | OШ=1,04 (0,62–1,96)         | ПЛЦ/фиктивное | 66/9075                  | С |
|                            | Венлафаксин                                   | OШ=1,12 (0,53–2,70)         | ПЛЦ/фиктивное | 66/9075                  | С |
|                            | Амитриптилин                                  | OШ=1,16 (0,29–12,13)        | ПЛЦ/фиктивное | 66/9075                  | С |
|                            | Пароксетин                                    | OШ=1,3 (0,81–2,27)          | ПЛЦ/фиктивное | 66/9075                  | С |
|                            | Эсциталопрам                                  | OШ=1,4 (0,77–2,86)          | ПЛЦ/фиктивное | 66/9075                  | С |
|                            | Сертралин                                     | OШ=1,62 (0,83–3,22)         | ПЛЦ/фиктивное | 66/9075                  | С |
| Дезипрамин                 | OШ=2,21 (0,88–7,67)                           | ПЛЦ/фиктивное               | 66/9075       | С                        |   |
| Имипрамин                  | <b>OШ=2,51 (1,26–6,25)</b>                    | ПЛЦ/фиктивное               | 66/9075       | С                        |   |
| Переносимость              | Амитриптилин                                  | OШ=0,10 (0,02–32,16)        | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Флуоксетин                                    | OШ=1,03 (0,5–2,7)           | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Циталопрам                                    | OШ=1,13 (0,45–3,66)         | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Нефазодон                                     | OШ=1,29 (0,3–21,89)         | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Миртазапин                                    | OШ=1,36 (0,41–10,99)        | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Пароксетин                                    | OШ=1,59 (0,77–3,95)         | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Эсциталопрам                                  | OШ=1,64 (0,46–13,49)        | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Дезипрамин                                    | OШ=2,85 (0,83–21,8)         | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Сертралин                                     | OШ=2,94 (0,94–17,19)        | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Дулоксетин                                    | <b>OШ=2,80 (1,20–9,42)</b>  | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
|                            | Венлафаксин                                   | <b>OШ=3,19 (1,01–18,7)</b>  | ПЛЦ/фиктивное | 34/5260                  | С |
| Имипрамин                  | <b>OШ=5,49 (1,96–20,86)</b>                   | ПЛЦ/фиктивное               | 34/5260       | С                        |   |
| Качество жизни             | Смешанное (Флуоксетин, Пароксетин, Сертралин) | CPC=-0,11 (-0,26 до 0,03)   | ПЛЦ/фиктивное | 3/765                    | С |
| Рецидив                    | СИОЗС   | <b>OШ=0,34 (0,18–0,64)</b>  | ПЛЦ/фиктивное | 3/164                    | Н |
| Ремиссия                   | Флуоксетин                                    | <b>ОР=1,82 (1,25–2,63)</b>  | ПЛЦ/фиктивное | 2/315                    | С |
|                            | Сертралин                                     | ОР=1,09 (0,72–1,61)         | ПЛЦ/фиктивное | 2/376                    | С |
| Суицидальная попытка/мысли | Нефазодон                                     | OШ=0,29 (0,06–6,31)         | ПЛЦ/фиктивное | 34/НС                    | С |
|                            | Миртазапин                                    | OШ=0,53 (0,10–40,83)        | ПЛЦ/фиктивное | 34/НС                    | С |

| Таблица 3. Эффективность и действенность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга по сравнению с неактивным контролем у детей/подростков с расстройствами шизофренического спектра, депрессивными и биполярными расстройствами |  |                                     |                  |                          |   |
|--|--|-------------------------------------|------------------|--------------------------|---|
| Результурующий показатель  | Вмешательство  | Размер эффекта (95% ДИ)             | Контроль         | Количество РКИ/пациентов | К |
|  | Имипрамин  | ОШ=0,59 (0,19–3,07)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 34/НС                    | С |
|  | Дезвенлафаксин                                       | ОШ=0,74 (0,41–1,49)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 34/НС                    | С |
|  | Эсциталопрам   | ОШ=0,94 (0,44–2,55)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 34/НС                    | С |
|  | Дулоксетин   | ОШ=0,93 (0,55–1,71)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 34/НС                    | С |
|  | Флуоксетин   | ОШ=1,11 (0,74–1,75)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 34/НС                    | С |
|  | Пароксетин   | ОШ=1,71 (0,81–5,05)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 34/НС                    | С |
|  | Циталопрам   | ОШ=1,18 (0,46–4,43)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 34/НС                    | С |
|  | Вилазодон  | ОШ=1,96 (0,45–100,00)               | ПЛЦ/фиктивное    | 34/НС                    | С |
|  | Сертралин  | ОШ=2,22 (0,75–12,5)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 34/НС                    | С |
|  | Венлафаксин  | <b>ОШ=8,33 (1,92–НП)</b>            | ПЛЦ/фиктивное    | 34/НС                    | С |
| <b>Психосоциальные вмешательства</b>   |  |                                     |                  |                          |   |
| Эффективность (по оценкам клинициста)  | ИПТ  | <b>СРС=-1,37 (-2,04 до -0,7)</b>    | ЛО/БЛ            | 70/8906                  | Н |
|  | РП   | <b>СРС=-1,26 (-2,48 до -0,03)</b>   | ЛО/БЛ            | 70/8906                  | Н |
|  | СТ   | <b>СРС=-1,03 (-1,66 до -0,4)</b>    | ЛО/БЛ            | 70/8906                  | Н |
|  | КПТ  | <b>СРС=-0,94 (-1,40 до -0,48)</b>   | ЛО/БЛ            | 70/8906                  | Н |
|  | ИПТ  | <b>СРС=-0,70 (-1,29 до -0,12)</b>   | ПЛЦ/фиктивное    | 70/8906                  | Н |
|  | СТ   | СРС=-0,36 (-0,95 до 0,24)           | ПЛЦ/фиктивное    | 70/8906                  | Н |
|  | КПТ  | СРС=-0,27 (-0,72 до 0,18)           | ПЛЦ/фиктивное    | 70/8906                  | Н |
|  | ПСД-О  | СРС=0,08 (-0,67 до 0,84)            | ПЛЦ/фиктивное    | 70/8906                  | Н |
| Ответ  | ПСД-О  | <b>ОР=1,68 (1,08–2,63)</b>          | ЛО/ПЛЦ/фиктивное | 2/83                     | Н |
| Приемлемость   | ИПТ  | ОШ=0,53 (0,20–1,15)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 66/9075                  | С |
|  | ИПТ  | ОШ=0,65 (0,19–1,62)                 | ЛО/БЛ            | 66/9075                  | С |
|  | КПТ  | ОШ=0,65 (0,32–1,16)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 66/9075                  | С |
|  | РП   | ОШ=0,77 (0,01–4,40)                 | ЛО/БЛ            | 66/9075                  | С |
|  | КПТ  | ОШ=0,77 (0,34–1,48)                 | ЛО/БЛ            | 66/9075                  | С |
|  | СТ   | ОШ=0,84 (0,35–1,72)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 66/9075                  | С |
|  | ПСД-О  | ОШ=0,96 (0,37–1,93)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 66/9075                  | С |
|  | ПТ   | ОШ=1,27 (0,19–4,32)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 66/9075                  | С |
| Суицидальная попытка/мысли   | ИПТ  | ОШ=0,64 (0,04–2,59)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 34/НС                    | С |
|  | КПТ  | ОШ=11,31 (0,01–46,11)               | ПЛЦ/фиктивное    | 34/НС                    | С |
|  | ПСД-О  | ОШ=8,64 (0,01–40,05)                | ПЛЦ/фиктивное    | 34/НС                    | С |
| <b>Комбинированные вмешательства</b>   |  |                                     |                  |                          |   |
| Эффективность (по оценкам клинициста)  | Флуоксетин+КПТ                                       | <b>СРС=-0,73 (-1,39 до -0,07)</b>   | ПЛЦ/фиктивное    | 70/8906                  | С |
| Приемлемость   | Флуоксетин+КПТ                                       | ОШ=0,75 (0,39–1,65)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 66/9075                  | С |
| Суицидальная попытка/мысли   | Флуоксетин+КПТ                                       | ОШ=0,88 (0,41–2,35)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 34/НС                    | С |
| <b>Биполярное расстройство, депрессивный эпизод</b>  |  |                                     |                  |                          |   |
| Эффективность (по оценкам клинициста)  | Кветиапин  | СРС=-0,10 (-0,32 до 0,13)           | ПЛЦ/фиктивное    | 2/224                    | С |
| Ответ  | Кветиапин  | ОР=1,1 (0,89–1,35)                  | ПЛЦ/фиктивное    | 3/250                    | Н |
| Приемлемость   | Кветиапин  | ОР=0,73 (0,36–1,49)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 2/225                    | Н |
| Глобальная оценка тяжести болезни  | Кветиапин  | <b>СРС=-0,20 (-0,46 до -0,06)</b>   | ПЛЦ/фиктивное    | 2/224                    | С |
| Ремиссия   | Кветиапин  | ОР=1,23 (0,90–1,68)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 3/250                    | Н |
| Переносимость  | Кветиапин  | ОР=0,31 (0,11–1,01)                 | ПЛЦ/фиктивное    | 2/225                    | Н |
| <b>Биполярное расстройство, маниакальный эпизод</b>  |  |                                     |                  |                          |   |
| Эффективность (по оценкам клинициста)  | Арипипразол  | <b>СРС=-1,08 (-1,32 до -0,85)</b>   | ПЛЦ/фиктивное    | 2/339                    | С |
| Ответ  | Смешанное (Стабилизаторы настроения и антипсихотики) | <b>ОШ=2,24 (z=8,12, p&lt;0,001)</b> | ПЛЦ/фиктивное    | 9/1362                   | С |
|  | Арипипразол  | <b>ОР=1,86 (1,43–2,43)</b>          | ПЛЦ/фиктивное    | 2/332                    | С |
|  | АВП  | <b>z=10,34, p&lt;0,001</b>          | ПЛЦ/фиктивное    | 6/1190                   | В |
|  | Стабилизаторы настроения                             | <b>z=2,06, p=0,04</b>               | ПЛЦ/фиктивное    | 2/172                    | С |



| Таблица 3. Эффективность и действенность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга по сравнению с неактивным контролем у детей/подростков с расстройствами шизофренического спектра, депрессивными и биполярными расстройствами |               |                            |               |                          |   |
|--|---------------|----------------------------|---------------|--------------------------|---|
| Результирующий показатель  | Вмешательство | Размер эффекта (95% ДИ)    | Контроль      | Количество РКИ/пациентов | К |
| Приемлемость   | Арипипразол   | ОР=0,80 (0,51–1,27)        | ПЛЦ/фиктивное | 2/339                    | С |
|  | Вальпроаты    | ОШ=1,77 (0,83–3,78)        | ПЛЦ/фиктивное | 2/179                    | С |
| Переносимость  | Арипипразол   | ОР=5,19 (0,92–29,25)       | ПЛЦ/фиктивное | 2/339                    | С |
| Отказ от лечения в связи с неэффективностью  | Арипипразол   | <b>ОР=0,27 (0,09–0,82)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 2/339                    | С |

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования, СРС – стандартизированная разность средних, ОШ – отношение шансов, ОР – относительный риск, ПЛЦ – плацебо, ЛО – лист ожидания, БЛ – без лечения, НС – не сообщается, НП – нельзя подсчитать, Q – качество (В – высокое, С – среднее, Н – низкое), ПТ – поведенческая терапия, КПТ – когнитивно-поведенческая терапия, СТ – семейная терапия, ИПТ – интерперсональная терапия, ПСД-О – психодинамически ориентированная терапия, РП – решение проблем, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, АВП – антипсихотики второго поколения. Жирным отмечены статистически значимые величины. СРС<0 значит, что вмешательство более эффективно, чем контроль. В отношении результатов по отказу от лечения (приемлемость, переносимость, неэффективность) и рецидиву, ОШ/ОР<1 говорит в пользу вмешательства. Для результатов по ответу на терапию и ремиссии, ОШ/ОР>1 говорит в пользу вмешательства.

Альфа-2 агонисты были эффективны в качестве аугментации терапии стимуляторами по сравнению с плацебо (малый размер эффекта). Важно отметить, что комбинированные вмешательства, и, в частности, метилфенидат в сочетании с обучением родителей или применением клонидина, и атомoksetин в сочетании с обучением родителей, показали большие размеры эффекта в отношении ответа на лечение по сравнению с плацебо (см. Таблицу 2). Кроме того, поведенческая терапия в сочетании со стимуляторами превосходила как только поведенческую терапию, так и исключительно медикаментозную терапию стимуляторами в отношении ответа на лечение (большой размер эффекта), без каких-либо различий в приемлемости (см. Таблицу 6).

В прямых сравнениях амфетамины превосходили метилфенидат, который превосходил бупропион (большие размеры эффекта) и атомoksetин (малый размер эффекта) по первичному результату эффективности. Амфетамины превосходили атомoksetин в отношении прекращения терапии из-за неэффективности и метилфенидат в отношении агрессивного поведения (малый размер эффекта), в то время как метилфенидат превосходил атомoksetин в отношении приемлемости (средний размер эффекта) и гуанфацин в отношении прекращения терапии из-за непереносимости (средний размер эффекта). Стимуляторы превосходили нейрофидбэк в отношении когнитивных способностей, а нейрофидбэк превосходил когнитивные тренировки по приемлемости (см. Таблицу 6).

### Расстройства аутистического спектра

Результаты в отношении расстройств аутистического спектра показаны в таблицах 2, 5–7.

Арипипразол превосходил плацебо в отношении первичного результата эффективности, а также в отношении ответа на лечение, агрессивного поведения, глобальной тяжести заболевания и приемлемости (небольшие размеры эффекта). Рисперидон имел схожий профиль, но с большим размером эффекта в отношении ответа на лечение. Арипипразол и рисперидон не отличались от плацебо в отношении прекращения лечения из-за непереносимости (см. Таблицу 2).

Среди психосоциальных вмешательств обучение социальным навыкам имело от небольшого до большого размера эффекта в отношении первичного результата эффективности и функционирования, а КПТ была значительно эффективнее в отношении тревожности среди разных контрольных групп (см. Таблицу 2). Терапия взаимодействия родителей и детей и другие смешанные психосоциальные вмешательства имели небольшой или средний размер эффекта в отношении основного результата эффективности по сравнению с обычным лечением, а также

небольшой эффект в отношении когнитивных. Терапия взаимодействия родителей и детей также положительно влияла на агрессию (средний размер эффекта), раздражительность (средний размер эффекта) и функционирование (большой размер эффекта). Наконец, поведенческая терапия с имитационным компонентом имела большой размер эффекта в отношении первичного результата эффективности по сравнению с другими активными психосоциальными вмешательствами без имитационного компонента (см. Таблицы 5–7).

### Депрессивные расстройства

Результаты в отношении депрессивных расстройств показаны в Таблицах 3, 5–7.

Флуоксетин был единственным фармакологическим средством, которое превосходило плацебо по первичному результату эффективности (средний размер эффекта), а также по ответу на лечение и достижению ремиссии (небольшие размеры эффекта). Нортриптилин ухудшил первичный результат эффективности (большой размер эффекта), имипрамин увеличивал показатель отказа от лечения по всем причинам (малый размер эффекта), а имипрамин, венлафаксин и дулоксетин увеличивали показатель отказа от лечения из-за непереносимости (от малого до среднего размера эффекта). Венлафаксин повышал суицидальность (большой размер эффекта) (см. Таблицу 3).

Среди психосоциальных вмешательств большой размер эффекта в отношении первичного результата эффективности отмечался для интерперсональной терапии, терапии решения проблем, семейной терапии и КПТ по сравнению с контрольными группами листа ожидания/без лечения. Однако эти результаты не были подтверждены в сравнениях с плацебо или с обычным лечением, за исключением интерперсональной терапии, которая превосходила плацебо и обычное лечение (средний размер эффекта) (см. Таблицы 3 и 5).

КПТ также превосходила смешанные вмешательства в отношении результата первичной эффективности (средний размер эффекта) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) в отношении суицидальности (малый размер эффекта) (см. Таблицы 3 и 6). Психодинамически ориентированная психотерапия имела небольшое преимущество в отношении ответа на терапию, но не оказала существенного влияния на первичный результат эффективности по сравнению с плацебо (см. Таблицу 3).

Комбинированное лечение КПТ плюс флуоксетин имело преимущество в отношении первичного результата эффективности (средний размер эффекта) по сравнению с плацебо (см. Таблицу 3), а КПТ плюс СИОЗС были более эффективны в отношении достижения ремиссии по сравне-

| Таблица 4. Эффективность и результативность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга в сравнении с неактивным контролем у детей/подростков с тревожными, обсессивно-компульсивными, связанными со стрессом и смешанными расстройствами |               |                                   |               |                          |   |
|--|---------------|-----------------------------------|---------------|--------------------------|---|
| Результирующий показатель  | Вмешательство | Размер эффекта (95% ДИ)           | Контроль      | Количество РКИ/пациентов | К |
| <b>Тревожные расстройства</b>  |               |                                   |               |                          |   |
| <i>Фармакологические вмешательства</i>   |               |                                   |               |                          |   |
| Эффективность (по оценкам клинициста)  | Пароксетин    | <b>СРС=-0,43 (-0,75 до -0,10)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 14/2502                  | С |
|  | Флувоксамин   | <b>СРС=-0,36 (-0,61 до -0,10)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 14/2502                  | С |
|  | Имипрамин     | СРС=-0,27 (-0,92 до 0,39)         | ПЛЦ/фиктивное | 14/2502                  | С |
|  | Гуанфацин     | СРС=-0,13 (-0,39 до 0,12)         | ПЛЦ/фиктивное | 14/2502                  | С |
|  | Флуоксетин    | СРС=-0,11 (-0,33 до 0,12)         | ПЛЦ/фиктивное | 14/2502                  | С |
|  | Атомoksetин   | СРС=-0,11 (-0,38 до 0,16)         | ПЛЦ/фиктивное | 14/2502                  | С |
|  | Дулоксетин    | СРС=-0,09 (-0,27 до 0,09)         | ПЛЦ/фиктивное | 14/2502                  | С |
|  | Сертралин     | СРС=-0,08 (-0,25 до 0,09)         | ПЛЦ/фиктивное | 14/2502                  | С |
| Эффективность (по оценке пациента)   | Венлафаксин   | СРС=-0,06 (-0,22 до 0,04)         | ПЛЦ/фиктивное | 14/2502                  | С |
|  | Флуоксетин    | <b>СРС=-0,51 (-0,85 до -0,18)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 2/154                    | С |
|  | ИОЗСН         | СРС=-2,14 (-9,75 до 5,48)         | ПЛЦ/фиктивное | 3/622                    | С |
|  | Венлафаксин   | СРС=-1,71 (-3,93 до 0,51)         | ПЛЦ/фиктивное | 2/443                    | С |
|  | СИОЗС         | СРС=-0,42 (-0,96 до 0,12)         | ПЛЦ/фиктивное | 4/197                    | С |
|  | Атомoksetин   | СРС=-0,29 (-0,51 до 0,08)         | ПЛЦ/фиктивное | 2/331                    | С |
| Эффективность (по оценке родителей)  | ТЦА           | СРС=0,36 (-0,27 до 0,99)          | ПЛЦ/фиктивное | 2/41                     | С |
|  | СИОЗС         | <b>СРС=-0,82 (-1,38 до -0,27)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 2/96                     | Н |
| Ответ  | Флувоксамин   | <b>ОШ=8,17 (1,35-49,40)</b>       | ПЛЦ/фиктивное | 19/2656                  | С |
|  | Сертралин     | <b>ОШ=6,05 (2,23-49,40)</b>       | ПЛЦ/фиктивное | 19/2656                  | С |
|  | Флуоксетин    | <b>ОШ=4,06 (1,49-18,17)</b>       | ПЛЦ/фиктивное | 19/2656                  | С |
|  | Гуанфацин     | ОШ=5,47 (0,74-49,40)              | ПЛЦ/фиктивное | 19/2656                  | С |
|  | Атомoksetин   | ОШ=4,06 (0,67-24,53)              | ПЛЦ/фиктивное | 19/2656                  | С |
|  | Пароксетин    | ОШ=3,67 (0,67-20,09)              | ПЛЦ/фиктивное | 19/2656                  | С |
|  | Имипрамин     | ОШ=3,00 (0,61-14,88)              | ПЛЦ/фиктивное | 19/2656                  | С |
|  | Венлафаксин   | ОШ=2,46 (0,90-6,69)               | ПЛЦ/фиктивное | 19/2656                  | С |
|  | Дулоксетин    | ОШ=2,01 (0,37-11,02)              | ПЛЦ/фиктивное | 19/2656                  | С |
|  | Кломипрамин   | ОШ=1,22 (0,22-6,69)               | ПЛЦ/фиктивное | 19/2656                  | С |
| Приемлемость   | Кломипрамин   | ОШ=0,55 (0,02-7,39)               | ПЛЦ/фиктивное | 20/2679                  | С |
|  | Пароксетин    | ОШ=0,61 (0,12-3,32)               | ПЛЦ/фиктивное | 20/2679                  | С |
|  | Флувоксамин   | ОШ=0,67 (0,11-4,06)               | ПЛЦ/фиктивное | 20/2679                  | С |
|  | Сертралин     | ОШ=0,67 (0,14-2,72)               | ПЛЦ/фиктивное | 20/2679                  | С |
|  | Гуанфацин     | ОШ=0,67 (0,10-4,95)               | ПЛЦ/фиктивное | 20/2679                  | С |
|  | Атомoksetин   | ОШ=0,82 (0,15-4,95)               | ПЛЦ/фиктивное | 20/2679                  | С |
|  | Дулоксетин    | ОШ=1,00 (0,18-5,47)               | ПЛЦ/фиктивное | 20/2679                  | С |
|  | Венлафаксин   | ОШ=1,11 (0,33-3,67)               | ПЛЦ/фиктивное | 20/2679                  | С |
|  | Флуоксетин    | ОШ=1,65 (0,50-6,69)               | ПЛЦ/фиктивное | 20/2679                  | С |
| Ремиссия   | Имипрамин     | ОШ=2,01 (0,37-9,97)               | ПЛЦ/фиктивное | 20/2679                  | С |
|  | Флуоксетин    | <b>ОР=2,52 (1,19-5,32)</b>        | ПЛЦ/фиктивное | 2/95                     | Н |
| Суицидальная попытка/мысли   | Сертралин     | <b>ЛогОШ=-19,8 (-61,7 до 0,7)</b> | ПЛЦ/фиктивное | 9/1648                   | С |
|  | Дулоксетин    | ЛогОШ=0,2 (-2,5 до 2,8)           | ПЛЦ/фиктивное | 9/1648                   | С |
|  | Венлафаксин   | ЛогОШ=1,4 (-1,4 до 5,24)          | ПЛЦ/фиктивное | 9/1648                   | С |
|  | Атомoksetин   | ЛогОШ=6,6 (-31,6 до 22,7)         | ПЛЦ/фиктивное | 9/1648                   | С |
|  | Гуанфацин     | ЛогОШ=16,1 (-1,0 до 58,3)         | ПЛЦ/фиктивное | 9/1648                   | С |
|  | Имипрамин     | ЛогОШ=17,3 (-0,1 до 54,8)         | ПЛЦ/фиктивное | 9/1648                   | С |
|  | Пароксетин    | <b>ЛогОШ=20,0 (1,7 до 60,47)</b>  | ПЛЦ/фиктивное | 9/1648                   | С |
| Переносимость  | Венлафаксин   | ЛогОШ=-0,8 (-3,8 до 2,1)          | ПЛЦ/фиктивное | 15/2516                  | С |
|  | Атомoksetин   | ЛогОШ=0,0 (-5,3 до 5,3)           | ПЛЦ/фиктивное | 15/2516                  | С |
|  | Дулоксетин    | ЛогОШ=0,2 (-3,9 до 4,3)           | ПЛЦ/фиктивное | 15/2516                  | С |
|  | Сертралин     | ЛогОШ=1,7 (-2,8 до 6,6)           | ПЛЦ/фиктивное | 15/2516                  | С |
|  | Пароксетин    | ЛогОШ=1,7 (-2,5 до 6,0)           | ПЛЦ/фиктивное | 15/2516                  | С |
|  | Флувоксамин   | ЛогОШ=2,1 (-2,4 до 7,0)           | ПЛЦ/фиктивное | 15/2516                  | С |
|  | Флуоксетин    | ЛогОШ=2,5 (-1,8 до 7,9)           | ПЛЦ/фиктивное | 15/2516                  | С |
|  | Имипрамин     | ЛогОШ=16,6 (-37,5 до 83,7)        | ПЛЦ/фиктивное | 15/2516                  | С |
|  | Гуанфацин     | <b>ЛогОШ=29,2 (2,2-94,3)</b>      | ПЛЦ/фиктивное | 15/2516                  | С |

**Таблица 4. Эффективность и результативность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга в сравнении с неактивным контролем у детей/подростков с тревожными, обсессивно-компульсивными, связанными со стрессом и смешанными расстройствами**

| Результирующий показатель            | Вмешательство                   | Размер эффекта (95% ДИ)        | Контроль            | Количество РКИ/пациентов | К        |
|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------|----------|
| <i>Психосоциальные вмешательства</i> |                                 |                                |                     |                          |          |
| Эффективность (по оценке клинициста) | КПТ/ПТ                          | СРС=-0,85 (-1,12 до -0,57)     | ЛО/БЛ               | 7/358                    | Н        |
| Эффективность (по оценке пациента)   | КПТ только с участием ребенка   | СРС=-1,04 (-1,41 до -0,67)     | ЛО/БЛ               | 24/1239                  | Н        |
|                                      | Групповая КПТ                   | СРС=-0,91 (-1,22 до -0,60)     | ЛО/БЛ               | 27/1268                  | Н        |
|                                      | КПТ                             | СРС=-0,67 (-0,88 до -0,47)     | ЛО/БЛ               | 45/2831                  | Н        |
|                                      | КПТ с участием ребенка + Р      | СРС=-0,45 (-0,67 до -0,23)     | ЛО/БЛ               | 20/1285                  | Н        |
|                                      | Индивидуальная КПТ              | СРС=-0,39 (-0,64 до -0,15)     | ЛО/БЛ               | 21/1203                  | Н        |
|                                      | КПТ                             | СРС=-0,31 (-0,51 до -0,11)     | ПЛЦ/фиктивное       | 15/978                   | Н        |
|                                      | КПТ только с участием родителей | СРС=0,04 (-0,38 до 0,46)       | ЛО/БЛ               | 5/307                    | Н        |
| Эффективность (по оценке родителей)  | Групповая КПТ                   | СРС=-0,92 (-1,21 до -0,62)     | ЛО/БЛ               | 21/1279                  | Н        |
|                                      | КПТ только с участием ребенка   | СРС=-0,87 (-1,21 до -0,53)     | ЛО/БЛ               | 13/734                   | Н        |
|                                      | КПТ                             | СРС=-0,70 (-0,90 до -0,51)     | ЛО/БЛ               | 35/2137                  | Н        |
|                                      | КПТ с участием ребенка + Р      | СРС=-0,69 (-0,98 до -0,39)     | ЛО/БЛ               | 17/1031                  | Н        |
|                                      | Индивидуальная КПТ              | СРС=-0,43 (-0,65 до -0,21)     | ЛО/БЛ               | 17/858                   | Н        |
|                                      | КПТ только с участием родителей | СРС=-0,37 (-0,77 до 0,04)      | ЛО/БЛ               | 5/372                    | Н        |
|                                      | КПТ                             | СРС=-0,25 (-0,61 до 0,11)      | ПЛЦ/фиктивное       | 8/638                    | Н        |
| Эффективность (по смешанным оценкам) | ПТ-Групповая                    | СРС=-1,43 (-2,36 до -0,51)     | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н        |
|                                      | Групповая КПТ                   | СРС=-1,43 (-1,76 до -1,09)     | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н        |
|                                      | ПТ-Индивидуальная + Р           | СРС=-1,09 (-1,93 до -0,25)     | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н        |
|                                      | Групповая КПТ+Р                 | СРС=-0,99 (-1,31 до -0,68)     | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н        |
|                                      | Индивидуальная КПТ              | СРС=-0,99 (-1,30 до -0,68)     | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н        |
|                                      | Индивидуальная КПТ + Р          | СРС=-0,84 (-1,16 до -0,53)     | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н        |
|                                      | Групповая КПТ                   | СРС=-0,76 (-1,16 до -0,36)     | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н        |
|                                      | КПТ только с участием родителей | СРС=-0,70 (-1,22 до -0,19)     | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н        |
|                                      | КПТ через интернет              | СРС=-0,61 (-1,02 до -0,20)     | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н        |
|                                      | ПТ-Индивидуальная + Групповая   | СРС=-0,73 (-1,59 до 0,13)      | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н        |
|                                      | Индивидуальная КПТ+Групповая    | СРС=-0,64 (-1,69 до 0,41)      | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н        |
|                                      | ПТ-Индивидуальная + Р           | СРС=-0,42 (-1,29 до 0,44)      | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н        |
|                                      | Групповая КПТ + Р               | СРС=-0,33 (-0,78 до 0,13)      | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н        |
|                                      | Индивидуальная КПТ              | СРС=-0,32 (-0,72 до 0,07)      | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н        |
|                                      | Индивидуальная КПТ + Р          | СРС=-0,18 (-0,61 до 0,25)      | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н        |
|                                      | ПТ-Индивидуальная + Групповая   | СРС=-0,06 (-0,94 до 0,82)      | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н        |
|                                      | КПТ через интернет              | СРС=0,06 (-0,48 до 0,60)       | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н        |
|                                      | Приемлемость                    | Индивидуальная КПТ + Групповая | ОШ=0,26 (0,05-5,73) | ЛО/БЛ                    | 101/6625 |
| ПТ-Индивидуальная + Р                |                                 | ОШ=0,64 (0,22-2,72)            | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н        |
| ПТ-Индивидуальная + Р                |                                 | ОШ=0,81 (0,19-2,27)            | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н        |
| Групповая КПТ + Р                    |                                 | ОШ=0,90 (0,46-1,60)            | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н        |
| Групповая КПТ                        |                                 | ОШ=0,85 (0,46-1,44)            | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н        |
| ПТ                                   |                                 | ОШ=0,90 (0,32-3,95)            | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | С        |
| Индивидуальная КПТ                   |                                 | ОШ=0,92 (0,52-1,52)            | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н        |
| Групповая КПТ                        |                                 | ОШ=0,93 (0,57-1,63)            | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н        |
| КПТ                                  |                                 | ОШ=1,09 (0,85-1,41)            | ЛО/БЛ               | 45/3158                  | Н        |
| Групповая КПТ + Р                    |                                 | ОШ=0,99 (0,67-1,55)            | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | С        |
| КПТ                                  |                                 | ОШ=1,00 (0,68-1,49)            | ПЛЦ/фиктивное       | 12/797                   | Н        |
| КПТ через интернет                   |                                 | ОШ=1,02 (0,42-2,08)            | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н        |
| Индивидуальная КПТ                   |                                 | ОШ=1,02 (0,67-1,67)            | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н        |

| Таблица 4. Эффективность и результативность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга в сравнении с неактивным контролем у детей/подростков с тревожными, обсессивно-компульсивными, связанными со стрессом и смешанными расстройствами |                                 |                            |                     |                          |   |
|--|---------------------------------|----------------------------|---------------------|--------------------------|---|
| Результирующий показатель  | Вмешательство                   | Размер эффекта (95% ДИ)    | Контроль            | Количество РКИ/пациентов | К |
|  | КПТ через интернет              | ОШ=1,05 (0,59–2,05)        | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н |
|  | Индивидуальная КПТ +Р           | ОШ=1,11 (0,60–1,90)        | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н |
|  | ПТ–Индивидуальная + Групповая   | ОШ=1,13 (0,28–3,19)        | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н |
|  | ПТ–Групповая                    | ОШ=1,21 (0,27–22,51)       | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н |
|  | Индивидуальная КПТ +Р           | ОШ=1,23 (0,80–2,02)        | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н |
|  | КПТ только с участием родителей | ОШ=1,43 (0,75–3,15)        | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н |
| Депрессивные симптомы  | КПТ                             | СРС=-0,34 (-0,51 до -0,17) | ЛО/БЛ               | 17/1157                  | Н |
|  | КПТ                             | СРС=-0,18 (-0,45 до 0,09)  | ПЛЦ/фиктивное       | 10/613                   | Н |
| Функционирование   | КПТ                             | СРС=-1,03 (-1,38 до -0,68) | ЛО/БЛ               | 11/557                   | Н |
| Качество жизни   | КПТ только с участием родителей | СРС=-1,87 (-3,04 до -0,71) | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н |
|  | Индивидуальная КПТ              | СРС=-1,13 (-1,82 до -0,45) | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н |
|  | Индивидуальная КПТ              | СРС=-1,01 (-1,55 до -0,48) | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н |
|  | КПТ через интернет              | СРС=-0,86 (-1,57 до -0,15) | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н |
|  | Групповая КПТ                   | СРС=-0,85 (-1,45 до -0,26) | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н |
|  | Индивидуальная КПТ+Р            | СРС=-0,80 (-1,33 до -0,27) | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н |
|  | Групповая КПТ+Р                 | СРС=-0,75 (-1,34 до -0,17) | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н |
|  | Групповая КПТ                   | СРС=-0,73 (-1,34 до -0,11) | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н |
|  | КПТ через интернет              | СРС=-0,73 (-1,14 до -0,33) | ПЛЦ/фиктивное       | 101/6625                 | Н |
|  | ПТ–Индивидуальная + Групповая   | СРС=-0,79 (-1,68 до 0,09)  | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н |
|  | ПТ–Индивидуальная + Групповая   | СРС=-0,67 (-1,56 до 0,21)  | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н |
|  | Индивидуальная КПТ+Групповая    | СРС=-0,55 (-1,78 до 0,69)  | ЛО/БЛ               | 101/6625                 | Н |
| Ремиссия   | КПТ только с участием ребенка   | ОШ=10,42 (5,84–7,60)       | ЛО/БЛ               | 19/1184                  | С |
|  | Групповая КПТ                   | ОШ=6,25 (4,45–8,78)        | ЛО/БЛ               | 25/1532                  | С |
|  | КПТ–Удаленно                    | ОШ=6,14 (2,97–12,71)       | ЛО/БЛ               | 10/591                   | Н |
|  | КПТ                             | ОШ=5,45 (3,90–7,60)        | ЛО/БЛ               | 39/2697                  | Н |
|  | Индивидуальная КПТ              | ОШ=4,53 (2,55–8,03)        | ЛО/БЛ               | 17/1165                  | Н |
|  | Индивидуальная КПТ+Р            | ОШ=4,08 (2,72–6,11)        | ЛО/БЛ               | 19/1142                  | С |
|  | КПТ только с участием ребенка   | ОШ=3,58 (1,92–6,65)        | ПЛЦ/фиктивное       | 7/509                    | Н |
|  | Групповая КПТ                   | ОШ=3,10 (1,14–8,45)        | ПЛЦ/фиктивное       | 5/353                    | Н |
|  | КПТ только с участием родителей | ОШ=2,83 (1,12–7,16)        | ЛО/БЛ               | 4/371                    | Н |
|  | КПТ                             | ОШ=2,28 (1,33–3,89)        | ПЛЦ/фиктивное       | 10/822                   | Н |
|  | Индивидуальная КПТ              | ОШ=2,04 (1,06–3,91)        | ПЛЦ/фиктивное       | 5/469                    | Н |
|  | Индивидуальная КПТ+Р            | ОШ=1,12 (0,65–1,92)        | ПЛЦ/фиктивное       | 4/313                    | Н |
| <b>Социальное тревожное расстройство</b>   |                                 |                            |                     |                          |   |
| Эффективность (по оценке пациента)   | КПТ                             | СРС=-1,59 (-2,33 до -0,86) | ЛО/БЛ               | 11/603                   | Н |
|  | ПТ                              | СРС=-1,22 (-2,06 до -0,38) | ЛО/БЛ/ПЛЦ/фиктивное | 4/169                    | Н |
|  | КПТ                             | СРС=-1,19 (-1,72 до -0,67) | ЛО/БЛ/ПЛЦ/фиктивное | 14/872                   | Н |
|  | Групповая КПТ                   | СРС=-1,19 (-1,93 до -0,45) | ЛО/БЛ/ПЛЦ/фиктивное | 11/670                   | Н |
|  | КПТ/ПТ                          | СРС=-1,13 (-1,59 до -0,68) | ЛО/БЛ/ПЛЦ/фиктивное | 17/1016                  | Н |
|  | КПТ+Р                           | СРС=-1,13 (-1,59 до -0,67) | ЛО/БЛ/ПЛЦ/фиктивное | 17/983                   | Н |
|  | Индивидуальная КПТ              | СРС=-1,10 (-1,91 до -0,29) | ЛО/БЛ/ПЛЦ/фиктивное | 3/127                    | Н |
|  | Индивидуальная КПТ+Групповая    | СРС=-0,80 (-1,19 до -0,41) | ЛО/БЛ/ПЛЦ/фиктивное | 3/115                    | Н |
|  | КПТ только с участием ребенка   | СРС=-0,75 (-1,24 до -0,26) | ЛО/БЛ/ПЛЦ/фиктивное | 2/70                     | Н |
|  | КПТ через интернет              | СРС=-0,52 (-1,01 до -0,03) | ЛО/БЛ/ПЛЦ/фиктивное | 2/143                    | Н |



| <b>Таблица 4. Эффективность и результативность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга в сравнении с неактивным контролем у детей/подростков с тревожными, обсессивно-компульсивными, связанными со стрессом и смешанными расстройствами</b> |                      |                                |                         |                                 |          |
|---|----------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------------|----------|
| <b>Результирующий показатель</b>  | <b>Вмешательство</b> | <b>Размер эффекта (95% ДИ)</b> | <b>Контроль</b>         | <b>Количество РКИ/пациентов</b> | <b>К</b> |
| Приемлемость  | КПТ                  | ОР=1,00 (0,72–1,41)            | ЛО/БЛ/ПЛЦ/<br>фиктивное | 16/1052                         | С        |
| Депрессивные симптомы   | КПТ/ПТ               | СРС=-0,39 (-0,63 до -0,16)     | ЛО/БЛ/ПЛЦ/<br>фиктивное | 8/299                           | Н        |
| Качество жизни  | КПТ/ПТ               | СРС=-0,79 (-1,17 до -0,41)     | ЛО/БЛ/ПЛЦ/<br>фиктивное | 9/552                           | Н        |
| Ремиссия  | КПТ/ПТ               | ОР=8,99 (5,27–15,33)           | ЛО/БЛ/ПЛЦ/<br>фиктивное | 13/832                          | Н        |
| <b>Обсессивно-компульсивное расстройство</b>  |                      |                                |                         |                                 |          |
| <i>Фармакологические вмешательства</i>  |                      |                                |                         |                                 |          |
| Эффективность (по оценкам клинициста)   | Сертралин            | СРС=-0,24 (-0,46 до -0,03)     | ПЛЦ/фиктивное           | 17/991                          | Н        |
|   | Флуоксетин           | СРС=-0,24 (-0,47 до -0,01)     | ПЛЦ/фиктивное           | 17/991                          | Н        |
|   | Кломипрамин          | СРС=-0,31 (-0,64 до 0,02)      | ПЛЦ/фиктивное           | 17/991                          | Н        |
|   | Флувоксамин          | СРС=-0,21 (-0,49 до 0,06)      | ПЛЦ/фиктивное           | 17/991                          | Н        |
| Ответ   | Флуоксетин           | ОР=1,49 (1,15–1,96)            | ПЛЦ/фиктивное           | 2/146                           | Н        |
|   | СИОЗС/ТЦА            | ОР=1,80 (1,43–2,26)            | ПЛЦ/фиктивное           | 7/692                           | Н        |
| Приемлемость  | Флуоксетин           | МОШ=0,74 (0,25–1,68)           | ПЛЦ/фиктивное           | 18/1143                         | Н        |
|   | Флувоксамин          | МОШ=0,79 (0,24–2,07)           | ПЛЦ/фиктивное           | 18/1143                         | Н        |
|   | Сертралин            | МОШ=0,89 (0,32–2,07)           | ПЛЦ/фиктивное           | 18/1143                         | Н        |
|   | Пароксетин           | МОШ=1,12 (0,37–3,42)           | ПЛЦ/фиктивное           | 18/1143                         | Н        |
|   | Кломипрамин          | МОШ=3,06 (0,54–21,69)          | ПЛЦ/фиктивное           | 18/1143                         | Н        |
| Переносимость   | СИОЗС                | ОР=3,59 (1,89–6,84)            | ПЛЦ/фиктивное           | 7/807                           | Н        |
| Глобальная оценка тяжести болезни   | Флуоксетин           | СРС=-0,52 (-0,86 до -0,18)     | ПЛЦ/фиктивное           | 2/146                           | Н        |
|   | СИОЗС                | СРС=-0,42 (-0,61 до -0,23)     | ПЛЦ/фиктивное           | 5/556                           | С        |
| Ремиссия  | СИОЗС                | ОР=2,06 (1,03–4,13)            | ПЛЦ/фиктивное           | 3/302                           | Н        |
| <i>Фармакологическая аугментация (в случае рефракторности к СИОЗС)</i>  |                      |                                |                         |                                 |          |
| Ответ   | Рисперидон           | ОШ=6,35 (1,48–27,3)            | ПЛЦ/фиктивное           | 3/72                            | С        |
|   | Кветиапин            | ОШ=2,33 (0,88–6,20)            | ПЛЦ/фиктивное           | 3/102                           | С        |
|   | Оланзапин            | ОШ=2,74 (0,34–21,9)            | ПЛЦ/фиктивное           | 2/70                            | Н        |
| <i>Психосоциальные вмешательства</i>  |                      |                                |                         |                                 |          |
| Эффективность (по оценкам клинициста)   | КПТ                  | СРС=-0,78 (-1,05 до -0,51)     | ЛО/БЛ                   | 17/991                          | Н        |
|   | ПТ                   | СРС=-0,72 (-1,20 до -0,24)     | ЛО/БЛ                   | 17/991                          | Н        |
|   | КПТ                  | СРС=-0,23 (-0,56 до 0,11)      | ПЛЦ/фиктивное           | 17/991                          | Н        |
| Ответ   | КПТ/ПТ-ERP           | ОР=3,93 (2,52–6,14)            | ЛО/БЛ/ПЛЦ/<br>фиктивное | 6/236                           | Н        |
| Приемлемость  | КПТ                  | МОШ=0,49 (0,09–2,40)           | ПЛЦ/фиктивное           | 18/1143                         | Н        |
|   | ПТ-ЭПР               | ОР=0,80 (0,35–1,84)            | ПЛЦ/ЛО                  | 6/301                           | Н        |
|   | КПТ                  | МОШ=0,86 (0,23–3,24)           | ПЛЦ/фиктивное           | 18/1143                         | Н        |
|   | КПТ                  | МОШ=0,94 (0,21–4,79)           | ЛО/БЛ                   | 18/1143                         | Н        |
|   | ПТ                   | МОШ=14,28 (0,87–785,20)        | ЛО/БЛ                   | 18/1143                         | Н        |
| Функционирование (по оценке пациента)   | КПТ                  | СРС=-1,15 (-2,11 до -0,19)     | ЛО/БЛ                   | 3/194                           | Н        |
| Функционирование (по оценке родителей)  | КПТ                  | СРС=-0,95 (-1,61 до -0,28)     | ЛО/БЛ                   | 3/194                           | Н        |
|   | КПТ                  | СРС=-0,31 (-0,63 до 0,01)      | ПЛЦ/фиктивное           | 2/183                           | Н        |
| Ремиссия  | КПТ                  | ОР=2,33 (1,33–4,00)            | ЛО/БЛ                   | 4/271                           | Н        |
|   | КПТ                  | ОР=1,59 (1,28–1,96)            | ПЛЦ/фиктивное           | 3/153                           | Н        |
| Качество жизни  | КПТ                  | СРС=-0,39 (-0,77 до -0,02)     | ЛО/ПЛЦ/<br>фиктивное    | 2/223                           | Н        |
| <b>Комбинированные вмешательства</b>  |                      |                                |                         |                                 |          |
| Эффективность   | КПТ + Сертралин      | СРС=-0,58 (-0,91 до -0,25)     | ПЛЦ/фиктивное           | 17/991                          | Н        |
| Приемлемость  | КПТ + Сертралин      | МОШ=0,54 (0,08–3,15)           | ПЛЦ/фиктивное           | 18/1143                         | Н        |
| <b>Посттравматическое стрессовое расстройство</b>   |                      |                                |                         |                                 |          |
| Эффективность   | КПТ                  | СРС=-1,34 (-1,79 до -0,89)     | ЛО/БЛ                   | 3/98                            | Н        |
|   | ДПДГ                 | СРС=-0,61 (-1,96 до 0,74)      | ЛО/БЛ                   | 2/65                            | Н        |
|   | НЭТ                  | СРС=-0,57 (-1,23 до 0,09)      | ЛО/БЛ                   | 2/79                            | Н        |
| Ответ   | КПТ                  | ОШ=8,64 (2,01–37,14)           | ЛО/БЛ                   | 2/49                            | Н        |
|   | НЭТ                  | ОШ=3,82 (0,67–21,8)            | ЛО/БЛ                   | 2/78                            | Н        |

| <b>Таблица 4. Эффективность и результативность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга в сравнении с неактивным контролем у детей/подростков с тревожными, обсессивно-компульсивными, связанными со стрессом и смешанными расстройствами</b>  |                   |                            |               |                          |   |
|--|-------------------|----------------------------|---------------|--------------------------|---|
| Результирующий показатель  | Вмешательство     | Размер эффекта (95% ДИ)    | Контроль      | Количество РКИ/пациентов | К |
| Приемлемость   | НЭТ               | ОШ=5,13 (0,56–47,28)       | ЛО/БЛ         | 2/83                     | Н |
| Тревожные симптомы   | НЭТ               | СРС=-0,66 (-1,33 до 0,01)  | ЛО/БЛ         | 2/59                     | Н |
| Депрессивные симптомы  | КПТ               | СРС=-0,8 (-1,47 до -0,131) | ЛО/БЛ         | 3/98                     | Н |
| <b>Энурез</b>  |                   |                            |               |                          |   |
| <b>Фармакологические вмешательства</b>   |                   |                            |               |                          |   |
| Эффективность  | Имипрамин         | СРС=-0,46 (-0,67 до -0,24) | ПЛЦ/фиктивное | 4/347                    | С |
| Ответ  | Амитриптилин      | ОР=1,22 (1,02–1,45)        | ПЛЦ/фиктивное | 2/98                     | Н |
|  | Имипрамин         | ОР=1,35 (1,11–1,64)        | ПЛЦ/фиктивное | 12/831                   | Н |
| <b>Психосоциальные вмешательства</b>   |                   |                            |               |                          |   |
| Эффективность  | ПТ-Аларм          | СРС=-1,30 (-2,16 до -0,44) | ЛО/БЛ         | 4/127                    | Н |
| Ответ  | ПТ-Аларм          | ОР=7,23 (1,40–37,77)       | ЛО/БЛ         | 18/827                   | Н |
|  | ПТ-Аларм          | ОР=1,59 (1,16–2,17)        | ПЛЦ/фиктивное | 2/181                    | Н |
|  | ПТ-Вознаграждения | ОР=1,22 (1,03–1,45)        | ЛО/БЛ         | 2/325                    | Н |
| РКИ – рандомизированные контролируемые исследования, СРС – стандартизованная разность средних, ОШ – отношение шансов, МОШ – медиана отношения шансов, ОР – относительный риск, ПЛЦ – плацебо, ЛО – лист ожидания, БЛ – без лечения, К – качество (В – высокое, С – среднее, Н – низкое), ПТ – поведенческая терапия, ПТ-ЭПР – поведенческая терапия с экспозицией и предотвращением реакций, КПТ – когнитивно-поведенческая терапия, ДПДГ – десенсибилизация и переработка движением глаз, НЭТ – нарративная экспозиционная терапия, Р – вовлечение родителей, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ИОЗСН – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, ТЦА – трициклические антидепрессанты. Жирным отмечены статистически значимые величины. СРС<0 значит, что вмешательство более эффективно, чем контроль. В отношении результатов по отказу от лечения (приемлемость, переносимость, неэффективность) и рецидиву, ОШ/ОР<1 говорит в пользу вмешательства. Для результатов по ответу на терапию и ремиссии, ОШ/ОР>1 говорит в пользу вмешательства. |                   |                            |               |                          |   |

| <b>Таблица 5. Эффективность и результативность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга по сравнению с обычным лечением (ОЛ) или психосоциальным вмешательством с низкой интенсивностью (ПВНИ) у детей/подростков (сообщаются только существенные различия)</b>   |   |                            |                       |                          |   |
|---|---|----------------------------|-----------------------|--------------------------|---|
| Результирующий показатель   | Вмешательство                           | Размер эффекта (95% ДИ)    | Контроль              | Количество РКИ/пациентов | К |
| <b>Тревожные расстройства</b>   |   |                            |                       |                          |   |
| Эффективность (по смешанным оценкам)  | Групповая КПТ                           | СРС=-0,84 (-1,47 до -0,21) | ОЛ                    | 101/6625                 | Н |
| Функционирование  | КПТ                                     | СРС=-1,06 (-1,57 до -0,55) | ОЛ/ПВНИ/ПЛЦ/фиктивное | 5/467                    | Н |
| Ремиссия  | Индивидуальная КПТ+Р                    | ОШ=8,56 (3,10–23,66)       | ОЛ                    | 5/172                    | Н |
| <b>Расстройства аутистического спектра</b>  |   |                            |                       |                          |   |
| Эффективность: в целом (по смешанным оценкам)   | ТВРД                                    | СРС=-0,22 (-0,41 до -0,03) | ОЛ/ПВНИ               | 6/420                    | Н |
| Эффективность: взаимность (по оценкам клинициста)   | Смешанные психосоциальные вмешательства | СРС=-0,53 (-0,78 до -0,29) | ОЛ                    | 8/380                    | Н |
| Когниции: коэффициент развития  | Смешанные психосоциальные вмешательства | СРС=-0,36 (-0,66 до -0,05) | ОЛ                    | 5/232                    | Н |
| Когниции  | ТВРД                                    | СРС=-0,24 (-0,46 до -0,03) | ОЛ/ПВНИ               | 6/334                    | Н |
| Тревожные расстройства: ремиссия  | КПТ                                     | ОШ=11,25 (3,11–40,79)      | ОЛ                    | 4/142                    | Н |
| <b>Депрессивные расстройства</b>  |   |                            |                       |                          |   |
| Эффективность (по оценкам клинициста)   | ИПТ                                     | СРС=-0,66 (-1,22 до -0,09) | ОЛ                    | 70/8906                  | Н |
| <b>Энкопрез</b>   |   |                            |                       |                          |   |
| Эффективность: загрязнение  | ПТ+ОЛ                                   | СРС=-0,35 (-0,63 до -0,07) | ОЛ                    | 4/209                    | Н |
| Ответ   | ПТ+ОЛ                                   | ОР=1,78 (1,25–2,55)        | ОЛ                    | 4/216                    | Н |
| <b>Обсессивно-компульсивное расстройство</b>  |   |                            |                       |                          |   |
| Ответ   | ПТ-ЭПР                                  | ОР=1,71 (1,29–2,25)        | ОЛ/ПВНИ               | 4/271                    | Н |
| Приемлемость  | ПТ-ЭПР                                  | ОР=0,60 (0,39–0,93)        | ОЛ/ПВНИ               | 4/251                    | Н |
| РКИ – рандомизированные контролируемые исследования, СРС – стандартизованная разность средних, ОШ – отношение шансов, ОР – относительный риск, ПЛЦ – плацебо, Q – качество (В – высокое, С – среднее, Н – низкое), ПТ – поведенческая терапия, ПТ-ЭПР – поведенческая терапия с экспозицией и предотвращением реакций, КПТ – когнитивно-поведенческая терапия, ИПТ – интерперсональная терапия, ТВРД – терапия взаимодействия родителей и детей, Р – вовлечение родителей. СРС<0 значит, что вмешательство более эффективно, чем контроль. В отношении результатов по отказу от лечения (приемлемость, переносимость, неэффективность) и рецидиву, ОШ/ОР<1 говорит в пользу вмешательства. Для результатов по ответу на терапию и ремиссии, ОШ/ОР>1 говорит в пользу вмешательства. |   |                            |                       |                          |   |

нию с монотерапией КППТ и функционирования по сравнению с монотерапией антидепрессантами (малый размер эффекта) (см. Таблицу 6).

### **Энурез**

Результаты в отношении энуреза показаны в Таблицах 4 и 6.

Среди фармакологических средств имипрамин превосходил плацебо в отношении первичного результата эффективности и ответа на лечение (малый размер эффекта), а amitриптилин превосходил плацебо в отношении ответа на лечение (малый размер эффекта) (см. Таблицу 4).

Поведенческая аларм-терапия превосходила контрольные группы листа ожидания по результатам первичной эффективности (малый размер эффекта) и ответу на лечение (большой размер эффекта), небольшой эффект также сохранялся в отношении ответа на лечение по сравнению с плацебо (см. Таблицу 4).

При прямых сравнениях монотерапии значительных отличий между вмешательствами не было выявлено. Комбинация десмопрессина с поведенческой аларм-терапией превосходила монотерапию десмопрессином в отношении первичного результата эффективности (средний размер эффекта) и ответа на лечение (малый размер эффекта), в то время как комбинация оксibuтинина с имипрамином превосходила монотерапию имипрамином или оксibuтинином (малый размер эффекта) (см. Таблицу 6).

### **Обсессивно-компульсивное расстройство**

Результаты лечения обсессивно-компульсивного расстройства показаны в Таблицах 4 и 5.

Флуоксетин был фармакологическим средством с наибольшей эффективностью как в отношении первичного результата эффективности, так и показателей ответа на лечение и глобальной тяжести заболевания по сравнению с плацебо (небольшие размеры эффекта). СИОЗС как класс также были эффективны в отношении ответа на лечение, достижения ремиссии и общей тяжести заболевания, но характеризовались более высокой частотой прекращения лечения из-за непереносимости, чем плацебо (см. Таблицу 4).

Среди психосоциальных вмешательств в виде монотерапии КППТ превосходила контрольные группы листа ожидания в отношении первичного результата эффективности (средний размер эффекта), ответа на лечение (малый размер эффекта), ремиссии (малый размер эффекта), качества жизни (малый размер эффекта) и функционирования (большой размер эффекта), а также группы плацебо в отношении ремиссии (малый размер эффекта) (см. Таблицу 4). Поведенческая терапия с экспозицией и предотвращением реакций превзошла группы «обычного лечения» как по показателям ответа на лечение, так и по приемлемости (малый размер эффекта) (см. Таблицу 5).

В качестве комбинированного лечения КППТ и сертралин превосходили плацебо (средний размер эффекта) (см. Таблицу 4). При прямых сравнениях существенных различий выявлено не было.

### **Тревожные расстройства**

Результаты по лечению тревожных расстройств показаны в Таблицах 4–6.

СИОЗС (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин) превосходили плацебо по показателю первичной эффективности и ответу на лечение (от небольшого до среднего размера эффекта). Флуоксетин также превосходил плацебо в отношении ремиссии (малый размер эффекта) (см. Таблицу 4).

Сертралин снижал суицидальность по сравнению с плацебо, но пароксетин увеличивал ее.

КППТ превосходила группы листа ожидания в различных форматах (т.е. индивидуальная, интернет, групповая) в отношении первичного результата эффективности (от малого до большого размеры эффекта), депрессивных симптомов (малый размер эффекта), ремиссии (от малого до большого размеры эффекта) и качества жизни (большой размер эффекта). КППТ также превосходила плацебо по показателю качества жизни (большой размер эффекта) и группы обычного лечения в отношении первичного результата эффективности, ремиссии и функционирования (большой размер эффекта). Групповая КППТ превосходила индивидуальную КППТ при прямых сравнениях (малый размер эффекта) (см. Таблицы 4, 5 и 6).

Ни в одном метаанализе не сравнивались фармакологические средства с психосоциальными вмешательствами или комбинированным лечением.

### **Деструктивное поведение/диссоциальные поведенческие расстройства**

Результаты лечения в отношении деструктивного поведения/диссоциальных/поведенческих расстройств показаны в Таблицах 2 и 7.

Среди фармакологических средств рисперидон превзошел плацебо вне зависимости от рейтингов в отношении первичного результата эффективности (средний размер эффекта), агрессивного поведения (средний размер эффекта, в том числе у лиц с умственной отсталостью) и глобальной тяжести заболевания (средний размер эффекта). Агрессивное поведение также поддавалось коррекции литием и вальпроатами (см. Таблицу 2).

Среди психосоциальных вмешательств комбинация поведенческих вмешательств как в отношении родителей, так и детей превосходила по первичному результату эффективности группы листа ожидания (большой размер эффекта) и смешанные контрольные группы (средний размер эффекта) (см. Таблицы 2 и 7).

### **Расстройства пищевого поведения**

Результаты по лечению расстройств пищевого поведения приведены в Таблице 6.

Ни один метаанализ фармакологических вмешательств не соответствовал критериям включения в этот зонтичный обзор. Среди психосоциальных вмешательств семейная терапия превзошла другие вмешательства при нервной анорексии в отношении первичного результата эффективности (масса тела, малый размер эффекта).

### **Расстройства шизофренического спектра**

Результаты по лечению расстройств шизофренического спектра показаны в Таблицах 3 и 6.

Только фармакологические вмешательства рассматривались в отношении шизофрении. Все исследованные антипсихотики, кроме zipрасидона, превосходили плацебо с небольшим размером эффекта, за исключением оланзапина и рисперидона, для которых отмечался большой размер эффекта. Небольшие размеры эффекта выявлены в отношении ответа на терапию (за исключением азенапина), а также все антипсихотики улучшали показатель глобальной тяжести заболевания. В сравнении с плацебо приемлемость была лучше для палиперидона, рисперидона и оланзапина, без значимых различий для других антипсихотиков. Палиперидон и оланзапин были связаны с более частым прекращением приема терапии из-за непереносимости, чем плацебо, в то время как прекращение приема терапии из-за не-

| Таблица 6. Эффективность и результативность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга по сравнению с активным психологическим или медикаментозным вмешательством у детей/подростков (сообщаются только статистически значимые различия) |  |                             |                    |                          |   |
|--|--|-----------------------------|--------------------|--------------------------|---|
| Результирующий параметр  | Вмешательство                                | Размер эффекта (95% ДИ)     | Контроль           | Количество РКИ/пациентов | К |
| <b>Нервная анорексия</b>   |  |                             |                    |                          |   |
| Эффективность: набор веса  | СТ   | СРС=-0,44 (-0,74 до -0,14)  | Не СТ              | 4/178                    | Н |
| Тревожные расстройства   |  |                             |                    |                          |   |
| Эффективность (по смешанным оценкам)   | Групповая КПТ                                | СРС=-0,44 (-0,82 до -0,06)  | Индивидуальная КПТ | 101/6625                 | Н |
| <b>Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)</b>  |  |                             |                    |                          |   |
| Эффективность (по оценке клиницистов)  | Амфетамины                                   | СРС=-0,24 (-0,44 до -0,05)  | Метилфенидат       | 46/НС                    | В |
|  | Метилфенидат                                 | СРС=-0,22 (-0,39 до -0,05)  | Атомоксетин        | 46/НС                    | В |
| Эффективность (по оценке родителей)  | Метилфенидат                                 | СРС=-1,07 (-1,74 до -0,40)  | Бупропион          | 23/НС                    | В |
|  | Метилфенидат                                 | СРС=-0,23 (-0,37 до -0,10)  | Атомоксетин        | 23/НС                    | В |
| Ответ  | Метилфенидат                                 | ОШ=1,44 (1,08–1,92)         | Атомоксетин        | 113/19 398               | С |
| Агрессивное поведение  | Амфетамины                                   | СРС=-0,35 (-0,56 до -0,13)  | Метилфенидат       | 2/132                    | Н |
| Приемлемость   | Метилфенидат                                 | ОШ=0,68 (0,52–0,91)         | Атомоксетин        | 171/22 961               | С |
| Переносимость  | Метилфенидат                                 | ОШ=0,39 (0,18–0,83)         | Гуанфацин          | 60/12 188                | С |
| Отказ от лечения в связи с неэффективностью  | Амфетамины                                   | ОШ=0,23 (0,10–0,44)         | Атомоксетин        | 45/9087                  | С |
| Глобальная тяжесть заболевания   | Амфетамины                                   | ОШ=3,39 (1,95–5,88)         | Атомоксетин        | 40/НС                    | В |
| Эффективность: невнимательность (по смешанным оценкам)   | Нейрофидбэк                                  | СРС=0,44 (0,02 до 0,86)     | Стимуляторы        | 4/161                    | Н |
| Приемлемость   | Нейрофидбэк                                  | ОШ=0,45 (0,21–0,95)         | Ког Тр             | 171/22 961               | С |
| Ответ  | ПТ + стимуляторы                             | ОШ=4,76 (2,50–9,09)         | ПТ                 | 113/19 398               | С |
|  | ПТ + стимуляторы                             | ОШ=4,58 (2,49–8,75)         | Стимуляторы        | 113/19 398               | С |
| <b>Расстройства аутистического спектра</b>   |  |                             |                    |                          |   |
| Эффективность: стереотипии (по оценке клинициста)  | ПТ–ИК  | СРС=-0,78 (-1,42 до -0,13)  | ПТ-НС              | 2/40                     | Н |
| Эффективность: дистальное социальное поведение (по оценке клинициста)  | ПТ–ИК  | СРС=-0,98 (-1,64 до -0,32)  | ПТ-НС              | 2/40                     | Н |
| <b>Биполярное расстройство, маниакальный эпизод</b>  |  |                             |                    |                          |   |
| Эффективность (по оценке клинициста)   | Рисперидон                                   | СРС=-1,01 (-1,29 до -0,74)  | Вальпроаты         | 2/228                    | С |
| <b>Энурез</b>  |  |                             |                    |                          |   |
| Приемлемость   | Десмопрессин                                 | ОШ=0,45 (0,29–0,71)         | ПТ–Аларм           | 15/1502                  | С |
| Эффективность  | ПТ–Аларм                                     | СРС= -0,43 (-0,77 до -0,08) | Десмопрессин       | 4/285                    | Н |
| Ответ  | ПТ–Аларм                                     | ОШ=0,15 (0,03–0,53)         | Десмопрессин       | 12/1381                  | С |
| Эффективность  | Десмопрессин + ПТ–Аларм                      | СРС= -0,58 (-0,89 до -0,26) | Десмопрессин       | 2/156                    | Н |
| Ответ  | Десмопрессин + антихолинергические препараты | ОШ=2,80 (1,50–5,40)         | Десмопрессин       | 15/1350                  | С |
|  | Имипрамин + Оксibuтинин                      | ОР=1,47 (1,09–2,00)         | Имипрамин          | 2/101                    | Н |
|  | Имипрамин + Оксibuтинин                      | ОР=1,46 (1,06–2,01)         | Оксibuтинин        | 2/100                    | Н |
|  | Десмопрессин + ПТ–Аларм                      | ОР=1,32 (1,08–1,62)         | Десмопрессин       | 5/359                    | Н |
| Рецидив  | Оксibuтинин + Имипрамин                      | ОР=0,50 (0,30–0,81)         | Оксibuтинин        | 2/81                     | Н |
|  | Оксibuтинин + Имипрамин                      | ОР=0,48 (0,31–0,74)         | Имипрамин          | 2/85                     | Н |
| <b>Депрессивные расстройства</b>   |  |                             |                    |                          |   |
| Эффективность (по оценке клинициста)   | Флуоксетин                                   | СРС=-1,65 (-2,34 до -0,95)  | Нортриптилин       | 70/8906                  | С |
| Ответ  | Флуоксетин                                   | ОШ=3,02 (1,04–7,22)         | Нортриптилин       | 34/5260                  | С |
| Переносимость  | Пароксетин                                   | ОШ=0,22 (0,08–0,87)         | Имипрамин          | 34/5260                  | С |
|  | Флуоксетин                                   | ОШ=0,31 (0,13–0,95)         | Дулоксетин         | 34/5260                  | С |
| Суицидальные мысли   | КПТ  | СРС=-0,27 (-0,51 до -0,03)  | СИОЗС              | 2/268                    | Н |
| Ремиссия   | КПТ + СИОЗС                                  | ОШ=2,15 (1,15–4,02)         | КПТ+ПЛЦ            | 2/173                    | С |



| Таблица 6. Эффективность и результативность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга по сравнению с активным психологическим или медикаментозным вмешательством у детей/подростков (сообщаются только статистически значимые различия)   |               |                            |                     |                          |   |
|--|---------------|----------------------------|---------------------|--------------------------|---|
| Результирующий параметр  | Вмешательство | Размер эффекта (95% ДИ)    | Контроль            | Количество РКИ/пациентов | К |
| Функционирование   | КПТ+СИОЗС     | СРС=-0,20 (-0,33 до -0,08) | Только АД           | 4/850                    | Н |
| <b>Расстройства шизофренического спектра</b>   |               |                            |                     |                          |   |
| Эффективность (по оценке клинициста)   | Галоперидол   | СРС=-1,35 (-2,16 до -0,55) | Флуфеназин          | 28/3003                  | Н |
|  | Клозапин      | СРС=-0,86 (-1,54 до -0,17) | Оланзапин           | 28/3003                  | Н |
|  | АВП           | СРС=-0,36 (-0,56 до -0,16) | АПП                 | 4/243                    | Н |
| Ответ  | Рisperидон    | ОШ=5,53 (2,01-15,18)       | Галоперидол         | 28/3003                  | Н |
| <b>Тикозное расстройство</b>   |               |                            |                     |                          |   |
| Ответ  | Топиромат     | ОР=1,10 (1,02-1,18)        | Галоперидол/тиаприд | 14/1017                  | С |
|  | Топиромат     | ОР=1,09 (1,01-1,19)        | Галоперидол         | 10/727                   | Н |
| РКИ – рандомизированные контролируемые исследования, СРС – стандартизованная разность средних, ОШ – отношение шансов, ОР – относительный риск, ПЛЦ – плацебо, К – качество (В – высокое, С – среднее, Н – низкое), ПТ – поведенческая терапия, ПТ-ИК – поведенческая терапия с имитационным компонентом, ПТ-НС – поведенческая терапия взаимодействия в неподвижных ситуациях, КПТ – когнитивно-поведенческая терапия, СТ – семейная терапия, Ког Тр – когнитивный тренинг, АД – антидепрессант, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, АВП – антипсихотики второго поколения, АПП – антипсихотики первого поколения, НС – не сообщается. СРС<0 значит, что вмешательство более эффективно, чем контроль. В отношении результатов по отказу от лечения (приемлемость, переносимость, неэффективность) и рецидиву, ОШ/ОР<1 говорит в пользу вмешательства. Для результатов по ответу на терапию и ремиссии, ОШ/ОР>1 говорит в пользу вмешательства. |               |                            |                     |                          |   |

эффективности было более редким для палиперидона, оланзапина, рисперидона и zipрасидона (см. Таблицу 3).

В прямых сравнениях рисперидон и антипсихотики второго поколения превосходили антипсихотики первого поколения (большой размер эффекта), а клозапин превосходил оланзапин по результатам первичной эффективности (большой размер эффекта) (см. Таблицу 6).

### Биполярное аффективное расстройство

Результаты лечения биполярного аффективного расстройства показаны в Таблицах 3 и 6.

При биполярной депрессии кветиапин не превосходил плацебо в отношении первичного результата эффективности, отличаясь только по показателю глобальной тяжести заболевания (малый размер эффекта). При мании арипипразол был более эффективным, чем плацебо, в отношении первичного результата эффективности (большой размер эффекта) и ответа на лечение (малый размер эффекта), без существенных различий по сравнению с плацебо в отношении приемлемости, в то же время превосходя плацебо в отношении меньшей частоты отказа от лечения из-за неэффективности (см. Таблицу 3).

### Другие расстройства

Результаты при тикозном расстройстве показаны в Таблицах 2 и 6. Дезипрамин и метилфенидат значимо не отличались от плацебо, но топирамат превосходил галоперидол в отношении первичного результата эффективности.

Результаты лечения синдрома Туретта показаны в Таблицах 2 и 7. Антипсихотики (включая галоперидол, пимозид, рисперидон и zipрасидон) и гуанфацин превосходили плацебо в отношении показателя первичной эффективности (средний размер эффекта). Для метилфенидата не было выявлено существенных различий по сравнению с плацебо (см. Таблицу 2). Среди психосоциальных вмешательств поведенческая терапия превосходила группы листа ожидания или низкоинтенсивное психосоциальное вмешательство (средний размер эффекта) в отношении первичного результата эффективности (см. Таблицу 7).

Результаты по лечению энкопреза приведены в Таблице 5. Ни одно из фармакологических вмешательств не подходило по критериям. Поведенческая терапия превосходила группы «обычного лечения» в отношении первичного результата эффективности и ответа на терапию (малый размер эффекта).

Результаты по лечению расстройств развития координации движений показаны в Таблице 2. В единственном мета-анализе, отвечающем критериям включения, тренинг навыков в сравнении с группой листа ожидания не имел существенных различий в отношении влияния на координацию движений.

Результаты по лечению ПТСР показаны в Таблице 4. Ни одно фармакологическое вмешательство не соответствовало критериям включения. КПТ превосходила группы листа ожидания по показателям первичной эффективности, ответа на лечение и депрессивных симптомов (большие размеры эффекта).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Этот зонтичный обзор объединяет данные высшего уровня из 104 МА/СМА РКИ, сообщающих о влиянии фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга, оценивая 20 различных результатов при 15 психических расстройствах или группах психических расстройств, и дает всестороннее метааналитическое представление доказательной базы в отношении эффективности, приемлемости и других соответствующих результатов психиатрического лечения у детей и подростков (см. дополнительную информацию).

Рассматривая текущий обзор вместе с работой, опубликованной в этом журнале ранее<sup>14</sup>, целью которой была детальная оценка переносимости и безопасности фармакологических вмешательств, текущая работа предоставляет информацию для клиницистов, молодых людей и их семей, а также других заинтересованных сторон, необходимую для принятия основанных на доказательствах решений относительно выбора и использования фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга у детей/подростков как в качестве монотерапии, так и в виде комбинаций. На основе этих обзоров можно вынести некоторые рекомендации в соответствии с принципами доказательной медицины.

При СДВГ амфетамины и метилфенидат являются наиболее эффективными средствами для достижения широкого спектра результатов. В то время как амфетамины превосходят метилфенидат по первичной эффективности, метилфенидат является лекарством, наименее отличающимся от плацебо в отношении безопасности<sup>14</sup>. Некоторые доказательства также имеются в отношении поведенческой терапии, которые охватывают меньший спектр результатов эф-

фективности лечения и имеют небольшие размеры эффекта по сравнению с таковыми для лекарств. Важно отметить, что, хотя тренинг социальных навыков показывал многообещающие результаты по сравнению с группой листа ожидания, нет аналогичных данных в сравнении с группой плацебо. Следовательно, амфетамины или метилфенидаты можно рассматривать в качестве терапии первой линии с возможностью аугментации альфа-2 агонистами при необходимости, а также в сочетании с поведенческой терапией в качестве наилучшей схемы лечения. Поведенческая терапия может также рассматриваться при наличии противопоказаний к применению фармакологических средств.

При аутизме предпочтительными вариантами фармакологического лечения являются арипипразол и рисперидон. Тем не менее эффективность различных психосоциальных вмешательств доказана в отношении широкого спектра результатов, включая тревогу (КПТ), раздражительность, агрессивное поведение и функционирование (терапия взаимодействия родителей и детей), а также в отношении первичного результата эффективности и функционирования (тренинг социальных навыков и поведенческая терапия с имитационным компонентом). Эффективность данных вмешательств наблюдается не только по сравнению с группами листа ожидания, но и по сравнению с другими активными вмешательствами. Учитывая различия в результатах, на которые нацелены эти методы лечения, можно использовать терапевтические инструменты в зависимости от возможностей, потребностей и выбора пациента и его семьи, а также течения заболевания и наличия стрессовых факторов в окружающей среде.

При депрессивных расстройствах у молодых людей флуоксетин является единственным фармакологическим средством, обладающим достаточной доказательной базой. В отношении всех других лекарств не отмечается улучшения состояния по сравнению с плацебо, однако эффекты плацебо значительны. Следует избегать применения имипрамина, нортриптилина и, вероятно, венлафаксина, учитывая плохую приемлемость, переносимость и безопасность. В качестве альтернативы лекарственным средствам межличностная терапия является единственным психосоциальным вмешательством, превосходящим по эффекту плацебо. Комбинация КПТ с флуоксетином превосходит плацебо по первичной эффективности, а также любую монотерапию.

При энурезе имипрамин является наиболее эффективным фармакологическим средством. Возможно сочетание с оксидбутирином для повышения эффективности. Однако из-за потенциальных проблем с переносимостью этого препарата у молодых людей в первую очередь следует попробовать психосоциальные вмешательства, в том числе поведенческую аларм-терапию, которая имеет наибольшую доказательную базу. Не выявлено различий между разными типами сигналов, и эффективность сигнала сохраняется после прекращения вмешательства<sup>86</sup>.

При обсессивно-компульсивном расстройстве флуоксетин и СИОЗС как класс следует рассматривать в качестве первой линии терапии. Среди психосоциальных вмешательств эффективными вариантами являются КПТ и поведенческая терапия с экспозицией и предотвращением реакций. Если флуоксетин/СИОЗС неэффективны, следует перейти к психосоциальным вмешательствам, и наоборот<sup>71</sup>.

При тревожных расстройствах доказательную базу имеет применение флуоксетина и флувоксамина. Среди психосоциальных вмешательств КПТ – и, в частности, групповая КПТ – должна предлагаться в качестве лечения первой линии, вероятно, до применения фармакологических средств, учитывая большой размер эффекта и широкий спектр преимуществ даже в сравнении с плацебо у детей и подростков.

Для деструктивного поведения/диссоциальных/поведенческих расстройств рисперидон является наиболее эффек-

тивным фармакологическим средством, но различные варианты поведенческой терапии (включая обучение родителей) должны рассматриваться в качестве терапии первой линии<sup>118,119</sup>.

При нервной анорексии у детей и подростков семейная терапия является вмешательством, имеющим наиболее значимые доказательства.

При расстройствах шизофренического спектра антипсихотическое лечение является краеугольным камнем терапии. Все протестированные антипсихотики, за исключением zipрасидона, обладают в целом аналогичной эффективностью по сравнению с плацебо, при этом оланзапин и рисперидон являются наиболее эффективными, а луразидон/арипипразол – вариантами с лучшей переносимостью<sup>102</sup>. В идеале рекомендуется начинать с более безопасных лекарств, минимизирующих риск нежелательных явлений и максимизирующих приверженность терапии<sup>14</sup>.

В отношении биполярного расстройства в целом имеется мало метааналитических доказательств. Для лечения мании имеются достаточные данные только в отношении арипипразола, однако литий также является препаратом с доказательными данными на основании РКИ<sup>120</sup>. При биполярной депрессии только кветиапин превосходит по эффективности плацебо, и только по одному из результатов – глобальная тяжесть заболевания, но не первичным результатам в отношении симптоматики. Эти данные отличаются от таковых, полученных у взрослых, что частично связано с более выраженными эффектами плацебо у молодых людей. В наш зонтичный обзор не были включены луразидон и комбинация оланзапина/флуоксетина, поскольку метаанализов в их отношении не проводилось. Однако эти препараты являются доказательными вариантами лечения биполярной депрессии у молодых людей на основе единичных РКИ<sup>122,123</sup>, которые привели к их одобрению Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для лечения биполярной депрессии у детей и подростков.

Имеющиеся данные, представленные в этом зонтичном обзоре, не одинаково велики для отдельных расстройств, а также для монотерапии отдельными фармакологическими или психосоциальными вмешательствами. Еще меньше метааналитических данных доступно в отношении прямых сравнений, в рамках и между методами лечения, а также в отношении комбинированного лечения. Кроме того, существует мало метааналитических данных о резистентности при психических расстройствах у молодых людей. Это вызывает беспокойство, поскольку раннее начало заболевания и нарушения развития могут предвещать менее удовлетворительный ответ на терапию и исходы, что требует информации о резистентных состояниях после того, как были опробованы методы лечения первой и второй линии.

Среди 104 включенных метаанализов практически ни в одном не было данных о долгосрочном лечении или профилактике рецидивов. Это большой недостаток, так как большинство из этих расстройств являются хроническими и требуют длительного лечения.

Этот зонтичный обзор показывает, что большие размеры эффекта при психосоциальных вмешательствах наблюдаются, когда их сравнивают с группами листа ожидания или пациентов без лечения, когда отсутствие плацебо или ожидания эффекта от исследования не уменьшает размер эффекта. Однако, когда эти методы лечения сравниваются с «психологическим» плацебо или группами контроля с минимально активными вмешательствами, эффекты либо становятся меньше, либо исчезают. Это открытие важно для косвенных сравнений с фармакологическими исследованиями, в которых применение плацебо уменьшает размер эффекта. Следует также учитывать гораздо большую трудность ослепления в психосоциальных исследованиях. Риск завышения размеров эффекта из-за слабых и методо-

| <b>Таблица 7. Эффективность и результативность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга по сравнению со смешанными контрольными состояниями у детей/подростков (сообщаются только статистически значимые различия)</b> |                      |                                |                 |                                 |          |
|--|----------------------|--------------------------------|-----------------|---------------------------------|----------|
| <b>Результирующий показатель</b>   | <b>Вмешательство</b> | <b>Размер эффекта (95% ДИ)</b> | <b>Контроль</b> | <b>Количество РКИ/пациентов</b> | <b>К</b> |
| <b>Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)</b>  |                      |                                |                 |                                 |          |
| Эффективность (по смешанным оценкам)   | ПВ                   | CRC=-0,55 (-0,77 до -0,32)     | ЛО/АК/ПВНИ      | 6/333                           | Н        |
| Эффективность (вероятно ослепленный рейтеер)   | Ког Тр               | CRC=-0,20 (-0,40 до -0,01)     | Смешанное       | 11/566                          | Н        |
| Эффективность (наиболее близкий рейтеер)   | Ког Тр               | CRC=-0,37 (-0,66 до -0,09)     | Смешанное       | 14/727                          | Н        |
|  | ПТ                   | CRC=-0,35 (-0,50 до -0,19)     | Смешанное       | 19/1430                         | Н        |
| Эффективность (по оценке учителей)   | ТН                   | CRC=-0,26 (-0,52 до -0,01)     | Смешанное       | 6/615                           | Н        |
| Эффективность (по оценке родителей)  | ПТ-Родители          | CRC=-0,65 (-1,05 до -0,25)     | ОЛ/ЛО/ПВНИ      | 8/399                           | Н        |
|  | ТН                   | CRC=-0,56 (-0,74 до -0,38)     | Смешанное       | 10/934                          | Н        |
| Агрессивное поведение  | ПВ                   | CRC=-0,40 (-0,71 до -0,10)     | Смешанное       | 5/350                           | Н        |
| Функционирование: учеба  | ТН                   | CRC=-0,33 (-0,51 до -0,14)     | Смешанное       | 7/695                           | Н        |
|  | ПТ                   | CRC=-0,28 (-0,59 до -0,06)     | Смешанное       | 9/817                           | Н        |
| Эффективность (наиболее близкий рейтеер)   | Нейрофидбэк          | CRC=-0,35 (-0,59 до -0,11)     | Смешанное       | 13/540                          | С        |
| Эффективность (по оценке родителей)  | Нейрофидбэк          | CRC=-0,32 (p=0,013)            | Смешанное       | 16/706                          | Н        |
| <b>Расстройства аутистического спектра</b>   |                      |                                |                 |                                 |          |
| Эффективность: социализация (по смешанным оценкам)   | ТВРД                 | CRC=-0,22 (-0,36 до -0,09)     | Смешанное       | 13/846                          | Н        |
| Эффективность: речь (по смешанным оценкам)   | ТВРД                 | CRC=-0,16 (-0,31 до -0,02)     | Смешанное       | 13/785                          | Н        |
| Эффективность: понимание речи (по оценке родителей)  | ТВРД                 | CRC=-0,29 (-0,56 до -0,01)     | Смешанное       | 3/204                           | Н        |
| Тревога (по оценке клинициста)   | КПТ                  | CRC=-1,05 (-1,65 до -0,45)     | ОЛ/ЛО           | 6/208                           | Н        |
| Тревога (по оценке родителей)  | КПТ                  | CRC=-1,00 (-1,80 до -0,21)     | ОЛ/ЛО           | 7/283                           | Н        |
| Агрессивное поведение  | ТВРД                 | CRC = -0,67 (-0,85 до -0,49)   | Смешанное       | 9/521                           | Н        |
| Функционирование: коллективное внимание  | ТН-ТоМ               | CRC=-0,55 (-0,99 до -0,11)     | ОЛ/ЛО           | 2/88                            | Н        |
|  | ТВРД                 | CRC=-0,41 (-0,68 до -0,14)     | Смешанное       | 3/215                           | Н        |
| Функционирование: социальные навыки  | ТСН через компьютер  | CRC=-0,93 (-1,29 до -0,57)     | ОЛ/ЛО           | 5/138                           | Н        |
|  | ТСН                  | CRC=-0,83 (-1,07 до -0,60)     | ОЛ/ЛО           | 18/1266                         | Н        |
|  | ТСН тет-а-тет        | CRC=-0,81 (-1,08 до -0,53)     | ОЛ/ЛО           | 14/1128                         | Н        |
| Функционирование: родительская синхрония   | ТВРД                 | CRC=-0,90 (-1,23 до -0,56)     | Смешанное       | 3/244                           | Н        |
| Глобальная оценка тяжести болезни  | ТВРД                 | CRC=-0,30 (-0,52 до -0,08)     | Смешанное       | 6/316                           | Н        |
| Раздражительность  | ТВРД                 | CRC=-0,59 (-0,88 до -0,30)     | Смешанное       | 8/653                           | Н        |
| <b>Депрессивные расстройства</b>   |                      |                                |                 |                                 |          |
| Эффективность (по смешанным оценкам)   | КПТ                  | CRC=-0,53 (-0,82 до -0,24)     | Смешанное       | 11/809                          | С        |
| <b>Вызывающее оппозиционное расстройство (ВОР)</b>   |                      |                                |                 |                                 |          |
| Эффективность (по смешанным оценкам)   | ПВ                   | CRC=-0,79 (-0,93 до -0,64)     | ЛО/АК           | 17/НС                           | Н        |
| <b>Синдром Туретта</b>   |                      |                                |                 |                                 |          |
| Эффективность (по оценкам клинициста)  | ПТ                   | CRC=-0,64 (-0,99 до -0,29)     | ЛО/ПВНИ         | 2/133                           | Н        |
| <b>Деструктивное поведение/диссоциальные/поведенческие расстройства (с или без СДВГ)</b>   |                      |                                |                 |                                 |          |
| Эффективность: симптомы СДВГ (по смешанным оценкам)  | ПВ                   | CRC=-0,34 (-0,64 до -0,05)     | ЛО/АК           | 11/518                          | Н        |
| Эффективность: симптомы СДВГ (по оценке родителей)   | ПВ                   | CRC=-0,68 (-0,91 до -0,44)     | ЛО/АК           | 5/322                           | Н        |
| Эффективность: экстернализация (по смешанным оценкам)  | ПВ                   | CRC=-0,52 (-0,68 до -0,36)     | ЛО/АК           | 10/881                          | Н        |
| Эффективность: симптомы ВОР (по смешанным оценкам)   | ПВ                   | CRC=-0,88 (-1,24 до -0,51)     | ЛО/АК           | 10/335                          | Н        |

| Таблица 7. Эффективность и результативность фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга по сравнению со смешанными контрольными состояниями у детей/подростков (сообщаются только статистически значимые различия) |               |                             |          |                          |   |
|---|---------------|-----------------------------|----------|--------------------------|---|
| Результирующий показатель   | Вмешательство | Размер эффекта (95% ДИ)     | Контроль | Количество РКИ/пациентов | К |
| Эффективность: симптомы ВОР (по оценке родителей)   | ПВ            | CPC=-0,81 (-1,20 до -0,42)  | ЛО/АК    | 4/199                    | Н |
| Агрессивное поведение   | ПВ            | CPC =-0,28 (-0,46 до -0,10) | ЛО/АК    | 18/794                   | Н |
| Когниции: внимание  | ПВ            | CPC=-0,38 (-0,52 до -0,23)  | ЛО/АК    | 15/588                   | Н |
| Функционирование  | ПВ            | CPC=-0,39 (-0,52 до -0,26)  | ЛО/АК    | 22/1027                  | Н |

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования, CPC – стандартизованная разность средних, ЛО – лист ожидания, АК – активный контроль, ОЛ – обычное лечение, ПВНИ – психосоциальное вмешательство с низкой интенсивностью, К – качество (В – высокое, С – среднее, Н – низкое), ПТ – поведенческая терапия, КПТ – когнитивно-поведенческая терапия, Ког Тр – когнитивный тренинг, ПВ – комбинация детского и родительского поведенческого вмешательства, ТН – тренинг навыков, ТВРД – терапия взаимодействия родителей и детей, ТСН – тренинг социальных навыков, ТН-ТоМ – тренинг навыков: прекурсоры модели психики человека, НС – не сообщается. CPC<0 значит, что вмешательство более эффективно, чем контроль. DOI: 10.1002/wps.20881

логически ошибочных групп сравнения (например, лист ожидания, отсутствие вмешательства) заключается в том, что предпочтение может быть отдано таким вмешательствам, вместо более эффективных, тем самым будет задерживаться достижение ответа на лечение и ремиссии<sup>121</sup>.

Результаты этого зонтичного обзора следует рассматривать в рамках его ограничений. Во-первых, мы рассматривали только данные, которые были оценены количественно с помощью МА/СМА. Таким образом, в обзор не попали данные из РКИ, которые еще не были включены в метаанализы. В частности, недостаточно освещены психосоциальные вмешательства с использованием интернета, развитие которых началось недавно и которым, возможно, особенно благоприятствуют молодые люди<sup>125,126</sup>.

Во-вторых, мы сосредоточились в основном на результатах эффективности, в то время как решения должны приниматься с учетом как эффективности, так и переносимости/безопасности. Тем не менее мы включили отказ от лечения по всем причинам в качестве глобальной меры приемлемости, а также прекращение лечения из-за непереносимости в качестве основного результата переносимости, поскольку эти два показателя обычно оцениваются и отражаются как в исследованиях фармакологических, так и нефармакологических вмешательств. Подробные результаты по переносимости фармакологических вмешательств у молодых людей с психическими расстройствами, которые могут использоваться в дополнение к настоящей работе по эффективности вмешательств, недавно были опубликованы в этом журнале<sup>14</sup>. Такие подробные данные, как правило, не отражены в исследованиях психосоциальных вмешательств, что в настоящее время является основной нереализованной потребностью<sup>127</sup>.

В-третьих, как упоминалось выше, большинство метааналитических данных касается краткосрочных эффектов лечения. Требуется гораздо больше данных об эффективности и безопасности вмешательств в долгосрочной перспективе и в отношении предотвращения рецидивов психических расстройств у молодых людей. В-четвертых, большинство доказательств доступно для монотерапии и по сравнению с плацебо/группами без лечения, хотя комбинация вмешательств, их аугментация в рамках и среди фармакологических и психосоциальных методов лечения используются в клинической практике, как у молодых людей, так и у взрослых<sup>128</sup>. В-пятых, хотя 14 из 104 включенных метаанализов были СМА, которые позволяют проводить прямые и косвенные прямые сравнения, большинство данных не были получены в результате прямых сравнений активных методов лечения, что уменьшает степень достоверности для выбора вмешательств таких сравнений.

В-шестых, поскольку дизайн, характеристики выборки и заболеваний, а также выбор контрольных групп и методов ослепления влияют на размеры эффекта, и эти характеристики часто существенно различаются в фармакологиче-

ских и нефармакологических исследованиях, косвенные сравнения размеров эффекта среди этих методов лечения необходимо интерпретировать с осторожностью. Чтобы преодолеть эти ограничения, необходимо проведение большего числа прямых сравнений и комбинированных исследований как внутри, так и между различными модальностями вмешательств. Наконец, мы сосредоточились на тех расстройствах, которые наиболее распространены и изучены у молодых людей, чтобы максимизировать возможность найти метааналитические доказательства, хотя другие психические нарушения также представляют интерес.

Несмотря на эти ограничения, присущие методологии зонтичного обзора и имеющимся данным РКИ, это исследование обеспечивает наиболее полный учет имеющихся данных РКИ, касающихся фармакологических, психосоциальных вмешательств и методов стимуляции мозга при основных психических расстройствах в детском и подростковом возрасте. Большой объем литературы, рассмотренный здесь, может послужить основой для будущих исследований, направленных на устранение выявленных недостатков, а также для клинической практики и рекомендаций по выбору вмешательств для лечения психических расстройств у молодых людей благодаря объединению современных данных об эффективности и приемлемости с данными по переносимости и безопасности.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

E.G. Ostinelli поддерживается National Institute for Health Research (NIHR) Oxford Cognitive Health Clinical Research Facility и NIHR Oxford Health Biomedical Research Centre (грант BRC121520005). Дополнительная информация об этом исследовании доступна на сайте <https://osf.io/2awu4/>.

#### Библиография

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
2. Caspi A, Houts RM, Ambler A et al. Longitudinal assessment of mental health disorders and comorbidities across 4 decades among participants in the Dunedin birth cohort study. *JAMA Netw Open* 2020;3:e203221.
3. Wang PS, Berglund P, Olfson M et al. Failure and delay in initial treatment contact after first onset of mental disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:603-13.
4. GBD 2017 Child and Adolescent Health Collaborators. Diseases, injuries, and risk factors in child and adolescent health, 1990 to 2017: findings from the global burden of diseases, injuries, and risk factors 2017 Study. *JAMA Pediatr* 2019;173:e190337.
5. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018;5:727-38.
6. Pillay J, Boylan K, Carrey N et al. First- and second-generation antipsychotics in children and young adults: systematic review update.



- Rockville: US Agency for Healthcare Research and Quality, 2017.
7. 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.
  8. Pagsberg AK, Tarp S, Glinborg D et al. Acute antipsychotic treatment of children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:191-202.
  9. 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 meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357-66.
  10. Zhou X, Teng T, Zhang Y et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:581-601.
  11. Dobson E, Bloch M, Strawn J. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2019;80:17r12064.
  12. James AC, Reardon T, Soler A et al. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11:CD013162.
  13. Huhn M, Tardy M, Spineli LM et al. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2014;71:706-15.
  14. Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG et al. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry* 2020;19:214-32.
  15. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
  16. Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry* 2017;74:675-84.
  17. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
  18. Borenstein M, Hedges L, Higgins JPT et al. *Comprehensive meta-analysis (Version 2.2.027)*. www.meta-analysis.com/.
  19. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
  20. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One* 2017;12:e0180355.
  21. Luan R, Mu Z, Yue F et al. Efficacy and tolerability of different interventions in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Front Psychiatry* 2017;8:229.
  22. Otasowie J, Castells X, Ehimare UP et al. Tricyclic antidepressants for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;19:CD006997.
  23. Punja S, Shamsseer L, Hartling L et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD009996.
  24. Sun C-K, Tseng P-T, Wu C-K et al. Therapeutic effects of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children with borderline intellectual functioning or intellectual disability: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2019;9:15908.
  25. Battagliese G, Caccetta M, Ines O et al. Behaviour research and therapy cognitive-behavioral therapy for externalizing disorders: a meta-analysis of treatment effectiveness. *Behav Res Ther* 2015;75:60-71.
  26. Faraone SV, Biederman J, Roe C. Comparative efficacy of Adderall and methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:468-73.
  27. Van Doren J, Arns M, Heinrich H et al. Sustained effects of neurofeedback in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2019;28:293-305.
  28. Cortese S, Ferrin M, Brandeis D et al. Cognitive training for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:164-74.
  29. Daley D, Van Der Oord S, Ferrin M et al. Behavioral interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials across multiple outcome domains. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:835-47.
  30. Bikic A, Reichow B, McCauley SA et al. Meta-analysis of organizational skills interventions for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* 2017;52:108-23.
  31. Mulqueen JM, Bartley CA, Bloch MH. Meta-analysis: parental interventions for preschool ADHD. *J Atten Disord* 2015;19:118-24.
  32. Cortese S, Ferrin M, Brandeis D et al. Neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:444-55.
  33. Bussalib A, Congedo M, Barthélemy Q et al. Clinical and experimental factors influencing the efficacy of neurofeedback in ADHD: a meta-analysis. *Front Psychiatry* 2019;10:35.
  34. Stuhec M, Munda B, Svab V et al. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis with focus on bupropion. *J Affect Disord* 2015;178:149-59.
  35. Faraone SV, Biederman J. Efficacy of Adderall® for attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *J Atten Disord* 2002;6:69-75.
  36. Schachter HM, Pham B, King J et al. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001;165:1475-88.
  37. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:174-87.
  38. Coghill DR, Seth S, Pedroso S et al. Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2014;76:603-15.
  39. Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD009885.
  40. Bangs ME, Wietecha LA, Wang S et al. Meta-analysis of suicide-related behavior or ideation in child, adolescent, and adult patients treated with atomoxetine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24:426-34.
  41. Hirota T, Schwartz S, Correll C. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:153-73.
  42. Storebø OJ, Andersen ME, Skoog M et al. Social skills training for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD008223.
  43. Fallah MS, Shaikh MR, Neupane B et al. Atypical antipsychotics for irritability in pediatric autism: a systematic review and network meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2019;29:168-80.
  44. Maneeton N, Maneeton B, Putthirisi S et al. Aripiprazole in acute treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:3063-72.
  45. Yu Q, Li E, Li L et al. Efficacy of interventions based on applied behavior analysis for autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Psychiatry Investig* 2020;17:432-43.
  46. Oono IP, Honey EJ, McConachie H. Parent-mediated early intervention for young children with autism spectrum disorders (ASD). *BJPsych Adv* 2016;22:146.
  47. Parsons L, Cordier R, Munro N et al. A systematic review of pragmatic language interventions for children with autism spectrum disorder. *PLoS One* 2017;12:e0172242.
  48. Kreslins A, Robertson AE, Melville C. The effectiveness of psychosocial interventions for anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2015;9:22.
  49. Tarver J, Palmer M, Webb S et al. Child and parent outcomes following parent interventions for child emotional and behavioral problems in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Autism* 2019;23:1630-44.

50. Soares EE, Bausback K, Beard CL et al. Social skills training for autism spectrum disorder: a meta-analysis of in-person and technological interventions. *J Technol Behav Sci* (in press).
51. Postorino V, Sharp WG, McCracken CE et al. A systematic review and meta-analysis of parent training for disruptive behavior in children with autism spectrum disorder. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2017;20:391-402.
52. Maneeton N, Maneeton B, Putthirisi S et al. Risperidone for children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1811-20.
53. Zhou MS, Nasir M, Farhat LC et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020;60:35-45.
54. Murza KA, Schwartz JB, Hahs-Vaughn DL et al. Joint attention interventions for children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Int J Lang Commun Disord* 2016;51:236-51.
55. Sturman N, Deckx L, van Driel ML. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011144.
56. Fletcher-Watson S, McConnell F, Manola E et al. Interventions based on the Theory of Mind cognitive model for autism spectrum disorder (ASD) (Review). *Cochrane Database Syst Rev Interv* 2014;3:CD008785
57. Cohen D, Raffin M, Canitano R et al. Risperidone or aripiprazole in children and adolescents with autism and/or intellectual disability: a Bayesian meta-analysis of efficacy and secondary effects. *Res Autism Spectr Disord* 2013;7:167-75.
58. Hirota T, Veenstra-Vanderweele J, Hollander E et al. Antiepileptic medications in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2014;44:948-57.
59. D'Alò GL, De Crescenzo F, Amato L et al. Acceptability, equity, and feasibility of using antipsychotics in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2020;20:561.
60. Ospina MB, Seida JK, Clark B et al. Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: a clinical systematic review. *PLoS One* 2008;3:e3755.
61. Reichow B, Steiner AM, Volkmar F et al. Social skills groups for people aged 6 to 21 with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD008511.
62. Tachibana Y, Miyazaki C, Ota E et al. A systematic review and meta-analysis of comprehensive interventions for pre-school children with autism spectrum disorder (ASD). *PLoS One* 2017;12:e0186502.
63. Nevill RE, Lecavalier L, Stratis EA. Meta-analysis of parent-mediated interventions for young children with autism spectrum disorder. *Autism* 2018;22:84-98.
64. Spielmans GI, Gerwig K. The efficacy of antidepressants on overall well-being and self-reported depression symptom severity in youth: a meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2014;83:158-64.
65. Kato M, Hori H, Inoue T et al. Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2020;26:118-33.
66. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
67. Watanabe N, Hunot V, Omori IM et al. Psychotherapy for depression among children and adolescents: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:84-95.
68. Cox GR, Callahan P, Churchill R et al. Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD008324.
69. Dubicka B, Elvins R, Roberts C et al. Combined treatment with cognitive-behavioural therapy in adolescent depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;197:433-40.
70. Klein JB. Cognitive-behavioral therapy for adolescent depression: a meta-analytic investigation of changes in effect-size estimates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1403-13.
71. Skapinakis P, Caldwell D, Hollingworth W et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of pharmacological and psychological interventions for the management of obsessive-compulsive disorder in children/adolescents and adults. *Health Technol Assess* 2016;20:1-392.
72. Maneeton N, Maneeton B, Karawekpanyawong N et al. Fluoxetine in acute treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Nord J Psychiatry* 2020;74:461-9.
73. McGuire JF, Piacentini J, Lewin AB et al. A meta-analysis of cognitive behavior therapy and medication for child obsessive-compulsive disorder: moderators of treatment efficacy, response, and remission. *Depress Anxiety* 2015;32:580-93.
74. Locher C, Koechlin H, Zion SR et al. Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and placebo for common psychiatric disorders among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1011-20.
75. Geller D. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160:1919-28.
76. Uhre CF, Uhre VF, Lønfeldt NN et al. Systematic review and meta-analysis: cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020;59:64-77.
77. Johnco C, McGuire JF, Roper T et al. A meta-analysis of dropout rates from exposure with response prevention and pharmacological treatment for youth with obsessive compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2020;37:407-17.
78. Zhou X, Zhang Y, Furukawa TA et al. Different types and acceptability of psychotherapies for acute anxiety disorders in children and adolescents: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019;76:41-50.
79. Wang Z, Whiteside SPH, Sim L et al. Comparative effectiveness and safety of cognitive behavioral therapy and pharmacotherapy for childhood anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2017;171:1049-56.
80. Zhang H, Zhang Y, Yang L et al. Efficacy and acceptability of psychotherapy for anxious young children a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nerv Ment Dis* 2017;205:931-41.
81. Sigurvinsdóttir AL, Jensínudóttir KB, Baldvinsdóttir KD et al. Effectiveness of cognitive behavioral therapy (CBT) for child and adolescent anxiety disorders across different CBT modalities and comparisons: a systematic review and meta-analysis. *Nord J Psychiatry* 2020;74:168-80.
82. James A, James G, Cowdrey FA et al. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD013162.
83. Yang L, Zhou X, Pu J et al. Efficacy and acceptability of psychological interventions for social anxiety disorder in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2019;28:79-89.
84. Kreuze LJ, Pijnenborg GHM, de Jonge YB et al. Cognitive-behavior therapy for children and adolescents with anxiety disorders: a meta-analysis of secondary outcomes. *J Anxiety Disord* 2018;60:43-57.
85. Song P, Huang C, Wang Y et al. Comparison of desmopressin, alarm, desmopressin plus alarm, and desmopressin plus anticholinergic agents in the management of paediatric monosymptomatic nocturnal enuresis: a network meta-analysis. *BJU Int* 2019;123:388-400.
86. Caldwell PHY, Codarini M, Stewart F et al. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5:CD002911.
87. Caldwell PHY, Sureshkumar P, Wong WCF. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD002117.
88. Caldwell PHY, Nankivell G, Sureshkumar P. Simple behavioural interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD003637.
89. Buckley BS, Sanders CD, Spinelli L et al. Conservative interventions for treating functional daytime urinary incontinence in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD012367.
90. Deshpande AV, Caldwell PH, Sureshkumar P. Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002238.
91. Peng CCH, Yang SSD, Austin PF et al. Systematic review and meta-analysis of alarm versus desmopressin therapy for pediatric monosymptomatic enuresis. *Sci Rep* 2018;8:16755.
92. Seida JC, Schouten JR, Mousavi SS et al. First- and second-generation antipsychotics for children and young adults: comparative effectiveness. Rockville: US Agency for Healthcare Research and Quality, 2012.

93. Loy J, Merry S, Hetrick S et al. Atypical antipsychotic drugs for disruptive behaviour disorders in children and youths. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD008559.
94. Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D et al. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2015;60:52-61.
95. Ipser J, Stein DJ. Systematic review of pharmacotherapy of disruptive behavior disorders in children and adolescents. *Psychopharmacology* 2007;191:127-40.
96. McQuire C, Hassiotis A, Harrison B et al. Pharmacological interventions for challenging behaviour in children with intellectual disabilities: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2015;15:303.
97. Zeeck A, Herpertz-Dahlmann B, Friederich HC et al. Psychotherapeutic treatment for anorexia nervosa: a systematic review and network meta-analysis. *Front Psychiatry* 2018;9:158.
98. Couturier J, Kimber M, Szatmari P. Efficacy of family-based treatment for adolescents with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord* 2013;46:3-11.
99. Fisher CA, Skocic S, Rutherford KA et al. Family therapy approaches for anorexia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;5:CD004780.
100. van den Berg E, Houtzager L, de Vos J et al. Meta-analysis on the efficacy of psychological treatments for anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev* 2019;27:331-51.
101. Linardon J, Wade TD, de la Piedad Garcia X et al. The efficacy of cognitive-behavioral therapy for eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2017;85:1080-94.
102. Krause M, Zhu Y, Huhn M et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: a network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;28:659-74.
103. Arango C, Ng-Mak D, Finn E et al. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2020;29:1195-205.
104. Sarkar S, Grover S. Antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Pharmacol* 2013;45:439-46.
105. Kumar A, Datta SS, Wright SD et al. Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009582.
106. Maneeton B, Putthirisi S, Maneeton N et al. Quetiapine monotherapy versus placebo in the treatment of children and adolescents with bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:1023.
107. Meduri M, Gregoraci G, Baglivo V et al. A meta-analysis of efficacy and safety of aripiprazole in adult and pediatric bipolar disorder in randomized controlled trials and observational studies. *J Affect Disord* 2016;191:187-208.
108. Liu HY, Potter MP, Woodworth KY et al. Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:749-62.
109. Jochim J, Rifkin-Zybutz R, Geddes J et al. Valproate for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10:CD004052.
110. Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A et al. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:884-93.
111. Yu L, Yan J, Wen F et al. Revisiting the efficacy and tolerability of topiramate for tic disorders: a meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2020;30:316-25.
112. Hollis C, Pennant M, Cuenca J et al. Clinical effectiveness and patient perspectives of different treatment strategies for tics in children and adolescents with Tourette syndrome: a systematic review and qualitative analysis. *Health Technol Assess* 2016;20:1-450.
113. Zheng W, Li X, Xiang Y et al. Aripiprazole for Tourette's syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2016;31:11-8.
114. Freeman K, Riley A, Duke D et al. Systematic review (and meta-analysis) of behavioral interventions for fecal incontinence with constipation. *J Pediatr Psychol* 2014;39:887-902.
115. Brazzelli M, Griffiths P, Cody JT et al. Behavioural and cognitive interventions with or without other treatments for the management of faecal incontinence in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD0022400.
116. Miyahara M, Si H, Pridham L et al. Task-oriented interventions for children with developmental co-ordination disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD010914.
117. Gillies D, Taylor F, Gray C et al. Psychological therapies for the treatment of post-traumatic stress disorder in children and adolescents (Review). *Evid Based Child Health* 2013;8:1004-116.
118. Scotto Rosato N, Correll CU, Pappadopulos E et al. Treatment of maladaptive aggression in youth: CERT guidelines II. Treatments and ongoing management. *Pediatrics* 2012;129:e1577-86.
119. Knapp P, Chait A, Pappadopulos E et al. Treatment of maladaptive aggression in youth: CERT guidelines I. Engagement, assessment, and management. *Pediatrics* 2012;129:e1562-76.
120. Findling RL, Robb A, McNamara NK et al. Lithium in the acute treatment of bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 2015;136:885-94.
121. Bahji A, Ermacorra D, Stephenson C et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;269:154-84.
122. DelBello MP, Goldman R, Phillips D et al. Efficacy and safety of lurasidone in children and adolescents with bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:1015-25.
123. Detke HC, DelBello MP, Landry J et al. Olanzapine/fluoxetine combination in children and adolescents with bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:217-24.
124. Skarphedinsson G, Hanssen-Bauer K, Kornør H et al. Standard individual cognitive behaviour therapy for paediatric obsessive-compulsive disorder: a systematic review of effect estimates across comparisons. *Nord J Psychiatry* 2015;69:81-92.
125. Andersson G, Titov N, Dear BF et al. Internet-delivered psychological treatments: from innovation to implementation. *World Psychiatry* 2019;18:20-8.
126. Linardon J, Cuijpers P, Carlbring P et al. The efficacy of app-supported smartphone interventions for mental health problems: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019;18:325-36.
127. Cuijpers P. Targets and outcomes of psychotherapies for mental disorders: an overview. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
128. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry* 2020;19:92-107.

# Интернализирующая психопатология и общая смертность: сравнение трансдиагностической модели прогнозирования риска и стратегии, основанной на диагнозе

Hyunsik Kim<sup>1</sup>, Nicholas A. Turiano<sup>2</sup>, Miriam K. Forbes<sup>3</sup>, Roman Kotov<sup>4</sup>, Robert F. Krueger<sup>5</sup>, Nicholas R. Eaton<sup>6</sup>; HiTOP Utility Workgroup\*

<sup>1</sup>Department of Psychology, Sogang University, Seoul, South Korea; <sup>2</sup>Department of Psychology, West Virginia University, Morgantown, WV, USA; <sup>3</sup>Department of Psychology, Macquarie University, Sydney, NSW, Australia; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Stony Brook University, Stony Brook, New York, NY, USA; <sup>5</sup>Department of Psychology, University of Minnesota, Minneapolis, MI, USA; <sup>6</sup>Department of Psychology, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA; \*Members of the HiTOP Utility Workgroup are listed in the Appendix

Перевод: Василенко Е. Е. (Челябинск)

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

Kim H, Turiano N, Forbes M, Kotov R, Krueger R, Eaton N. Internalizing psychopathology and all-cause mortality: a comparison of transdiagnostic vs. diagnosis-based risk prediction. *World Psychiatry*. 2021;20(2):276-282. doi:10.1002/wps.20859

## Резюме

Предыдущие исследования подтвердили, что при помощи трансдиагностического интернализирующего фактора можно прогнозировать важные исходы (например, будущие психиатрические диагнозы). Тем не менее пока все еще не удалось выяснить, можно ли, используя интернализирующий фактор, прогнозировать риск смертности. Кроме того, в предыдущих исследованиях, рассматривающих риск летального исхода, подчеркивались его связи с конкретными интернализирующими расстройствами – однако ни в одном из них не оценивалось, насколько отличается прогнозирование искомого риска в зависимости от выбранной модели: при помощи трансдиагностического интернализирующего фактора или специфической для конкретного расстройства дисперсии. Главное, что мы хотели выяснить в своем исследовании: а) можно ли при помощи трансдиагностического интернализирующего фактора спрогнозировать риск смертности, б) получится ли по наличию конкретных интернализирующих психопатологий однозначно предсказать риск смертности помимо трансдиагностического интернализирующего фактора и с) можно ли выделить значительное взаимодействие интернализации с субъективными ощущениями по поводу здоровья при прогнозировании риска смертности. Мы собрали крупную национальную выборку, состоящую из американских взрослых среднего возраста (Midlife in the United States, MIDUS), и провели лонгитюдное исследование, в ходе которого изучали динамику состояния людей среднего возраста в разные периоды между 1995 и 2015 годами. Анализировали данные от 6 329 участников, прошедших телефонное интервью и ответивших на вопросы опросника для самостоятельного заполнения в волну MIDUS I (1995–1996) — далее за испытуемыми наблюдали до 31 октября 2015 (если респонденты не выбывали из-за смерти). Для выявления связи между интернализацией и риском смертности мы использовали полупараметрическую модель пропорциональных рисков Кокса, где продолжительность жизни регрессировалась на скрытый интернализирующий фактор. Согласно общим результатам, трансдиагностический интернализирующий фактор позволяет составить значимый прогноз смертности в течение 20-летнего периода (отношение рисков, HR=1,12, 95% CI: 1,05–1,16,  $p<0,01$ ), а интернализация с большей эффективностью прогнозирует искомый риск, чем специфичная для конкретного расстройства дисперсия (например, депрессия-специфичная дисперсия). Более того, трансдиагностическая интернализация оказалась существенно связана с субъективным уровнем здоровья, из-за чего наблюдалась специфическая связь между интернализирующей психопатологией и ранней смертью индивидов, которые субъективно воспринимали свое состояние здоровья как отличное (HR=1,50, 95% CI: 1,17–1,84,  $p<0,05$ ). Это подчеркивает, насколько полезным в клинической практике может оказаться трансдиагностический интернализирующий фактор в прогнозировании важного будущего исхода, и говорит в пользу того, что интернализирующая психопатология может стать значимым предметом изучения в области общественного здравоохранения.

**Ключевые слова:** интернализирующий фактор, трансдиагностическая модель прогнозирования, модель прогнозирования на основе диагноза, большое депрессивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, невротизм.

Согласно многочисленным исследованиям, люди с депрессивными или тревожными симптомами подвержены более высокому риску различных ухудшений физического здоровья, чем лица без подобных симптомов. Например, депрессивные симптомы ассоциированы с большим снижением физической работоспособности на поздних стадиях жизни<sup>1</sup>, повышенной вероятностью появления разных сердечно-сосудистых заболеваний<sup>2,3</sup> и избыточным риском развития некоторых форм злокачественных новообразований<sup>4</sup>. Более того, в детстве симптомы сепарационной тревоги позволяют предсказать более слабое физическое состояние в дальнейшие стадии развития<sup>5</sup>; симптомы генерализованного тревожного расстройства (ГТР) ассоциированы с риском возникновения ишемической болезни сердца<sup>6</sup>; а симптомы ГТР и ПТСР указывают на возможность укорочения длины теломер лейкоцитов (биомаркера возрастных изменений) в долгосрочной перспективе<sup>7</sup>.

Не удивительно, что многие исследования свидетельствуют о связи депрессивного и тревожного расстройств с повышенным риском смертности<sup>8-10</sup>. Например, в одном исследовании ученые при помощи анализа выживаемости оценивали показатели смертности в крупной датской популяционной когорте (N=5 103 699)<sup>11</sup>. В результате они выяснили, что у людей с униполярной депрессией повышена вероятность ранней смерти<sup>11</sup>. Также в нескольких исследованиях было установлено, что люди с тревожными симптомами подвержены более высокому риску преждевременной смерти<sup>12,13</sup>. Вдобавок, в ходе некоторых испытаний удалось выяснить, что лица с высоким уровнем невротизма, личностной черты, тесно связанной с тревожными и аффективными расстройствами<sup>14</sup>, также имеют повышенный риск смертности<sup>15,16</sup>.

Несмотря на информативность предыдущих исследований, в каждом из них можно выделить существенное ограничение. Все они в основном были сосредоточены на



связи конкретного диагностического конструкта с риском смертности, тогда как сейчас появляется все больше доказательств в поддержку дименсионального подхода к концептуализации психопатологии<sup>17-21</sup>. Этот подход предполагает, что каждое психическое расстройство может быть представлено как манифестация относительно малого числа базовых трансдиагностических дименсий, которыми можно объяснить совместное возникновение различных расстройств (то есть коморбидность). Например, большое депрессивное расстройство (БДР) и ГТР настолько часто встречаются в паре, что это сложно списать на случайность<sup>22</sup>. Возможно, они тесно связаны трансдиагностическим интернализирующим фактором. Действительно, многочисленные исследования подтвердили, что общие черты различных аффективных и тревожных расстройств обусловлены интернализирующим фактором<sup>22-25</sup>.

Эта структура позволяет исследовать связь риска смертности и трансдиагностического интернализирующего фактора в сравнении с конкретными формами интернализирующей патологии (например, диагностическими категориями)<sup>26</sup>. В нескольких предыдущих исследованиях предположили, что существует связь между упомянутым риском и общей дисперсией различных интернализирующих расстройств<sup>15,27,28</sup>. Например, Mirza и соавт.<sup>27</sup> сообщили, что взаимосвязь между тревожными симптомами и риском смертности после учета сопутствующих депрессивных симптомов перестала быть значимой. Эти результаты, судя по всему, указывают на общую дисперсию тревожности и депрессии, что приводит к повышению смертности, а также на то, что специфичная для тревожного расстройства дисперсия не позволяет существенно прогнозировать риск смертности с момента учета коморбидной депрессии.

Использование трансдиагностического фактора в качестве предиктора имеет ряд преимуществ. Ранее проведенные исследования продемонстрировали заметную структурную устойчивость интернализации в различных выборках<sup>29</sup>, высокий уровень долгосрочной стабильности интернализации с течением времени<sup>30</sup> и существенную прогностическую валидность для важных будущих исходов (например, последующих психиатрических диагнозов)<sup>30-32</sup>. С учетом этих данных, трансдиагностическая интернализация может стать надежным и уверенным предиктором риска смертности.

Также есть вероятность, что предполагаемая взаимосвязь между трансдиагностической интернализацией и риском смертности опосредована другими факторами. В роли посредника может выступить субъективное восприятие состояния своего здоровья. Есть несколько исследований, согласно которым связь между депрессией с невротизмом и риском смертности варьировала в зависимости от характеристики, которую испытуемый лично давал своему здоровью<sup>11,15</sup>.

Если собрать воедино все упомянутые исследования, среди основных ограничений, встречающихся в имеющейся литературе, можно выделить следующее: а) ни в одном исследовании не проверяли, возможно ли при помощи трансдиагностических интернализирующих дименсий значимо предсказать риск смертности и б) прошлые исследования были сосредоточены на связи упомянутого риска с отдельными диагностическими конструктами, что не позволяло понять, какой характер носит связь этих конструктов с ранней смертностью: общий или специфичный и уникальный<sup>8,9,11,28,33</sup>. Это подчеркивает необходимость сравнить прогнозирование рисков смертности при помощи общей дисперсии различных интернализирующих расстройств (то есть трансдиагностической интернализации) вместо специфичной (уникальной) дисперсии каждого отдельного расстройства, чтобы определить наиболее надежный предиктор.

Основные цели нашего исследования: а) проверить, можно ли при помощи трансдиагностического интернализирующего фактора предсказать риск смертности в лонгитюдной вероятностной выборке взрослых американцев, б) сравнить, что лучше использовать для прогнозирования упомянутого риска – трансдиагностический интернализирующий фактор или расстройство-специфичную дисперсию и с) выяснить, может ли самоотчет о состоянии физического здоровья опосредовать связь между интернализацией и ранней смертностью.

## МЕТОДЫ

### Испытуемые

Исследование проводилось на основе крупной национальной выборки взрослых американцев среднего возраста, проживающих в США (MIDUS)<sup>34</sup>. Данный проект представляет собой лонгитюдное исследование, в ходе которого в разные периоды изучали развитие индивидов среднего возраста. Изначально в своем исследовании мы использовали информацию, собранную у 7108 участников во время первого опроса в ходе MIDUS 1 (1995–1996). Чтобы попасть в финальную выборку, участникам во время MIDUS 1 необходимо было пройти телефонное интервью и самостоятельно заполнить опросник, в результате чего была собрана финальная выборка, состоящая из 6329 человек (средний возраст: 46,77±12,92, 52,64% женщин; 88,04% белых, 4,90% афроамериканцев).

Участники находились под наблюдением до 31 октября 2015 года (если не выбывали из-за смерти). Общее число умерших за период исследования (с 1995 по 2015 гг.) составило 1234 человека. Среднее время выживаемости всех участников – 19,23±4,16. Среднее время выживаемости умерших испытуемых составило 11,50±5,28.

### Критерии

Чтобы смоделировать трансдиагностический интернализирующий фактор, мы включили в исследование непрерывные шкалы симптомов БДР, ГТР, панического расстройства и невротизма. Симптомы БДР, ГТР и панического расстройства за годичный период измеряли при помощи краткой формы Структурированного международного диагностического опросника (CIDI-SF) 10-й версии – в пользу его диагностической надежности и валидности говорят многочисленные исследования<sup>35-37</sup>. Невротизм оценивали по соответствующим субшкалам Шкал исследования развития личности в среднем возрасте, внутренняя согласованность которой находится на хорошем уровне (альфа Кронбаха = 0,74)<sup>38</sup>.

Мы выбрали шесть ковариат на основе двух критериев: а) уже известно, что выбранная ковариата, скорее всего, влияет на риск смертности и б) для данной ковариаты характерна достаточно высокая частота ответа (более 6000 ответов). В итоге нашими ковариатами стали: возраст (стандартизованная переменная), возраст в квадрате, пол (бинарная переменная), уровень образования (находилась в диапазоне от 1 до 12, где значения возрастами по мере повышения уровня образования), пережитые тяжелые состояния здоровья (непрерывная переменная, находящаяся в диапазоне от 0 до 3, где значение тем выше, чем тяжелее было физическое состояние), а также наследственный риск развития болезней сердца (бинарная переменная).

### Анализ

Связь трансдиагностического интернализирующего фактора и риска смертности мы изучали при помощи полупа-

|                                     | Стадия 1            |                     | Стадия 2            |                     |                     |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                     |                     | БДР                 | ГТР                 | ПАН                 | НЕВРО               |
| Возраст                             | 8,39 (8,19–8,59)*** | 8,69 (8,49–8,89)*** | 8,52 (8,32–8,73)*** | 8,47 (8,27–8,67)*** | 8,66 (8,45–8,86)*** |
| Возраст <sup>2</sup>                | 0,94 (0,66–1,21)    | 0,94 (0,66–1,21)    | 0,94 (0,66–1,21)    | 0,94 (0,66–1,21)    | 0,94 (0,66–1,20)    |
| Пол                                 | 0,75 (0,63–0,88)*** | 0,74 (0,62–0,86)*** | 0,75 (0,63–0,87)*** | 0,75 (0,63–0,87)*** | 0,75 (0,63–0,87)*** |
| Уровень образования                 | 0,82 (0,76–0,88)*** | 0,82 (0,76–0,88)*** | 0,82 (0,76–0,88)*** | 0,82 (0,76–0,88)*** | 0,82 (0,76–0,88)*** |
| Соматические заболевания в анамнезе | 1,52 (1,45–1,60)*** | 1,51 (1,43–1,58)*** | 1,52 (1,44–1,59)*** | 1,52 (1,44–1,59)*** | 1,50 (1,43–1,58)*** |
| Наследственный риск болезней сердца | 1,23 (1,12–1,35)**  | 1,23 (1,12–1,35)**  | 1,23 (1,12–1,35)**  | 1,23 (1,12–1,35)**  | 1,23 (1,12–1,35)**  |
| БДР                                 |                     | 1,06 (1,02–1,09)**  |                     |                     |                     |
| ГТР                                 |                     |                     | 1,08 (1,02–1,15)*   |                     |                     |
| ПАН                                 |                     |                     |                     | 1,03 (0,96–1,09)    |                     |
| НЕВРО                               |                     |                     |                     |                     | 1,03 (0,96–1,09)    |

БДР – большое депрессивное расстройство, ГТР – генерализованное тревожное расстройство, ПАН – паническое расстройство, НЕВРО – невротизм, \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ .

| Предиктор                           | Отношение рисков (95% CI) |
|-------------------------------------|---------------------------|
| Возраст                             | 5,50 (5,29–5,71)***       |
| Возраст <sup>2</sup>                | 0,95 (0,75–1,16)          |
| Пол                                 | 1,28 (1,18–1,37)***       |
| Уровень образования                 | 0,86 (0,81–0,91)***       |
| Соматические заболевания в анамнезе | 1,37 (1,31–1,44)***       |
| Наследственный риск болезней сердца | 1,18 (1,09–1,28)***       |
| Интернализация                      | 1,12 (1,05–1,16)**        |
| AIC                                 | 10588,07                  |
| BIC                                 | 10635,26                  |

AIC – информационный критерий Акаике, BIC – байесовский информационный критерий, \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ .

раметрической модели пропорциональных рисков Кокса. В рамках этой модели делается меньше допущений о распределении времени выживаемости, чем в параметрических моделях (например, модели Вейбулла, экспоненциальной модели), позволяя оценивать коэффициент регрессии и уровень риска (HRs), даже если исходный уровень опасности не определен – благодаря своей практичности она становится разумным выбором.

Чтобы смоделировать трансдиагностический интернализирующий фактор, мы воспользовались подтверждающим факторным анализом (CFA), включив в него четыре индикатора (БДР, ГТР, паническое расстройство и невротизм) из MIDUS 1. Эта интернализирующая модель (оцененная по тем же самым данным и индикаторным переменным) ранее была признана инвариантной для разных возрастных когорт, а также стабильной во времени<sup>39</sup>. После моделирования интернализации, мы сохранили значения фактора, чтобы включить их в главную регрессионную модель Кокса.

При использовании подхода с оценкой фактора может возникнуть проблема неопределенности фактора. Чтобы смягчить это опасение, мы дополнительно проверили коэффициент детерминации фактора, который высчитали по корреляции между оценочным и истинным значениями фактора (находящимся в диапазоне от 0 до 1; чем выше величина, тем лучше представлены истинные значения факторов).

Мы провели несколько анализов выживаемости по методу максимального правдоподобия с надежными стандартными ошибками (MLR), при этом латентная интернализирующая переменная была стандартизирована с дисперсией, равной 1, и средним значением, равным 0. Для всех анализов использовалась платформа Mplus, версия 8.0.

Чтобы сравнить прогностическую валидность интернализирующей и расстройство-специфичной дисперсий, мы параметризовали явный фактор остаточной дисперсии для каждого из трех интернализирующих расстройств и невротизма (то есть уникальная дисперсия, остающаяся в каждом индикаторе после общей дисперсии, учитывается латентной интернализирующей переменной). Затем мы сохранили значения факторов трансдиагностической интернализации и четырех остаточных факторов конструкта и одновременно регрессировали время выживаемости по интернализации и значениям остаточных факторов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Основное допущение регрессии Кокса гласит, что мультипликативное влияние на функцию риска не меняется во времени (допущение пропорциональных рисков)<sup>40,41</sup>. Мы проверили это допущение, оценив взаимодействие ковариат по времени, которое показало себя как надежный способ выявления непропорциональности<sup>42</sup>. В рамках этого способа нужно было создать эффект взаимодействия интернализации × функции выживаемости и включить его в модель Кокса с интернализацией, а потом оценить значимость эффекта взаимодействия – в результате он оказался незначительным (HR=1,01, 95% CI: 0,99–1,01), что указывает на выполнение допущения пропорциональных рисков.

Сначала при помощи иерархической регрессии мы изучили связь каждого из четырех индикаторов, которые оценивали во время MIDUS 1 (БДР, ГТР, паническое расстройство и невротизм), с риском смертности. Мы проверили набор из четырех двухступенчатых иерархических регрессионных моделей, где все ковариаты вводили на 1-й стадии, а каждый из индикаторов поочередно внедряли на 2-й стадии. В результате мы выяснили, что в рамках этой структуры БДР, ГТР и невротизм позволяли в значительной степени предсказать риск смертности, чего нельзя было сказать о паническом расстройстве (Таблица 1).

Затем мы исследовали, можно ли при помощи трансдиагностического интернализирующего фактора предсказать риск смертности. Оказалось, наша CFA-модель интернализации отлично согласовывалась с данными: квадратичная усредненная ошибка аппроксимации (RMSEA) = 0,008; сравнительный коэффициент согласия (CFI) = 0,999; коэффициент Тукера – Левиса (TLI) = 0,998. Коэффициент детерминации фактора в нашей CFA-модели составил 0,78, что соответствует рекомендуемому порогу в 0,80, свидетельствующему об «адекватности модели для большинства научных целей»<sup>43</sup>. Регрессионный анализ Кокса показал, что интернализация позволяла значительно и положитель-

|                                     | Модели                |                       |                       |                         |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
|                                     | Интернализация vs БДР | Интернализация vs ГТР | Интернализация vs ПАН | Интернализация vs НЕВРО |
| Возраст                             | 5,48 (5,28–5,69)***   | 5,49 (5,28–5,71)***   | 5,47 (5,26–5,69)***   | 5,50 (5,29–5,72)***     |
| Возраст <sup>2</sup>                | 0,95 (0,74–1,17)      | 0,95 (0,75–1,17)      | 0,95 (0,74–1,17)      | 0,95 (0,75–1,17)        |
| Пол                                 | 1,27 (1,18–1,37)***   | 1,27 (1,18–1,37)***   | 1,27 (1,17–1,37)***   | 1,28 (1,18–1,38)***     |
| Уровень образования                 | 0,86 (0,81–0,92)***   | 0,86 (0,81–0,92)***   | 0,86 (0,81–0,92)***   | 0,86 (0,81–0,92)***     |
| Соматические заболевания в анамнезе | 1,37 (1,31–1,44)***   | 1,38 (1,31–1,44)***   | 1,37 (1,31–1,43)***   | 1,37 (1,31–1,43)***     |
| Наследственный риск болезней сердца | 1,18 (1,09–1,28)***   | 1,18 (1,09–1,28)***   | 1,18 (1,09–1,28)***   | 1,18 (1,09–1,28)***     |
| Интернализация                      | 1,11 (1,03–1,18)**    | 1,12 (1,04–1,20)**    | 1,14 (1,07–1,22)***   | 1,12 (1,05–1,20)**      |
| Остаточная БДР                      | 1,02 (0,98–1,06)      |                       |                       |                         |
| Остаточная ГТР                      |                       | 1,01 (0,94–1,09)      |                       |                         |
| Остаточная ПАН                      |                       |                       | 0,94 (0,88–1,00)      |                         |
| Остаточная НЕВРО                    |                       |                       |                       | 1,02 (0,92–1,12)        |

БДР – большое депрессивное расстройство, ГТР – генерализованное тревожное расстройство, ПАН – паническое расстройство, НЕВРО – невротизм, \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ .

|                                     | Субъективное состояние здоровья |                                  |                            |                            |                     |
|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                     | Отличное здоровье (N=1,217)     | Очень хорошее здоровье (N=1,217) | Хорошее здоровье (N=2,386) | Удовлетворительное (N=796) | Плохое (N=192)      |
| Возраст                             | 7,86 (7,21–8,51)***             | 2,59 (2,36–2,83)***              | 2,69 (2,50–2,87)***        | 2,28 (2,04–2,53)***        | 1,86 (1,57–2,15)*** |
| Возраст <sup>2</sup>                | 1,16 (0,54–1,78)                | 0,98 (0,72–1,23)                 | 1,09 (0,87–1,32)           | 0,91 (0,63–1,20)           | 0,77 (0,43–1,12)    |
| Пол                                 | 1,11 (0,81–1,4)                 | 1,14 (1,04–1,24)**               | 1,14 (1,05–1,22)**         | 1,22 (1,10–1,34)**         | 1,07 (0,88–1,26)    |
| Уровень образования                 | 0,88 (0,75–1,02)                | 0,92 (0,82–1,02)                 | 0,86 (0,77–0,95)**         | 0,97 (0,85–1,09)           | 1,02 (0,84–1,19)    |
| Соматические заболевания в анамнезе | 1,54 (1,33–1,75)***             | 1,06 (1,00–1,13)*                | 1,19 (1,11–1,26)***        | 1,19 (1,07–1,31)**         | 1,23 (1,03–1,44)*   |
| Наследственный риск болезней сердца | 1,54 (1,26–1,82)**              | 1,03 (0,93–1,13)                 | 1,12 (1,03–1,20)**         | 1,05 (0,94–1,16)           | 1,01 (0,83–1,18)    |
| Интернализация                      | 1,50 (1,17–1,84)*               | 1,04 (0,93–1,14)                 | 1,04 (0,93–1,16)           | 1,04 (0,89–1,19)           | 0,82 (0,59–1,06)    |

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ .

но предсказать риск смертности (HR=1,12, 95% CI: 1,05–1,16,  $p < 0,01$ ) с учетом возраста, квадрата возраста, пола, уровня образования, наличия тяжелых заболеваний в анамнезе и наследственного риска развития болезней сердца (см. Таблицу 2).

Чтобы сравнить прогнозы риска смертности, сделанные на основе общей дисперсии интернализирующих расстройств (то есть трансдиагностической интернализации) и расстройство-специфичной дисперсии, мы регрессировали смертность на интернализацию и остаточную дисперсию БДР, ГТР, панического расстройства и невротизма одновременно в рамках модели Кокса (Рисунок 1). В итоге мы выяснили, что интернализация позволяла значительно предсказать риск смертности в пределах всех анализов (величина HR варьировала от 1,11 до 1,14), тогда как остаточные дисперсии БДР (HR=1,02, 95% CI: 0,98–1,06), ГТР (HR=1,01, 95% CI: 0,94–1,09), панического расстройства (HR=0,94, 95% CI: 0,88–1,00) и невротизма (HR=1,02, 95% CI: 0,92–1,12) не давали такую возможность (Таблица 3).

Затем мы изучили, как после корректировки на интернализацию ослаблялась исходная связь БДР, ГТР и невротизма с риском смертности (прогноз по паническому расстройству нельзя назвать значимым). В отличие от иерархического регрессионного анализа, сравнительный анализ прогностической валидности показал, что степени, в которых БДР, ГТР и невротизм позволяли предсказать риск смертности, после учета общей дисперсии, зафиксированной при интернализации, снизились на 67,2%, 86,9% и 87,1%.

Чтобы проверить, могут ли субъективные выводы испытуемых о своем здоровье опосредовать связь между интер-

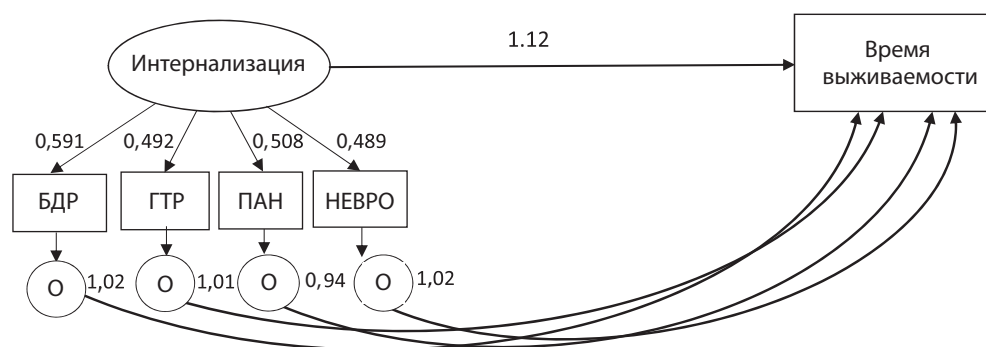
нализацией и риском смертности, мы создали эффект взаимодействия и включили его в нашу регрессионную модель Кокса, следуя методу Gale и соавт.<sup>15</sup> Затем мы сравнили модели с эффектом взаимодействия и без него. В результате байесовский информационный критерий (BIC) в модели с эффектом взаимодействия оказался ниже (BIC=10 622,6), чем в модели без него (BIC=10 635,3). Разность BIC в 10 между двумя моделями указывает на значения апостериорных шансов 150:1 в пользу модели с лучшим (более низким) BIC.

Приняв во внимание статистическую значимость эффекта взаимодействия, мы дополнительно проанализировали связь интернализации с риском смертности, стратифицированным по субъективному уровню физического здоровья (использовалась пятибалльная шкала с диапазоном от плохого до отличного здоровья, где 5 соответствует отличной оценке). В результате выяснили, что интернализация позволяла значительно предсказать риск смертности в основном у людей, которые расценивали свое здоровье как отличное (HR=1,50, 95% CI: 1,17–1,84,  $p < 0,05$ ), но не у тех, которые воспринимали свой уровень здоровья как более низкий (Таблица 4).

## ОБУЖДЕНИЕ

### Интернализация и риск смертности

Основная цель нашего исследования – понять, как связаны между собой трансдиагностический интернализирующий фактор и риск смертности. Мы обнаружили, что более высокие уровни интернализирующей патологии ассоцииро-



**Рис. 1.** Сравнительный анализ прогностической ценности. Стрелки, идущие от латентного интернализирующего фактора к его индикаторам, обозначают факторные нагрузки, каждая из которых оказалась статистически значима при  $p < 0,001$ . Стрелка, ведущая от интернализации ко времени выживаемости, представляет собой отношение рисков регрессионной модели Кокса, значимое при  $p < 0,01$ . Стрелки от каждой из остаточных дисперсий ко времени выживаемости представляют собой отношения рисков каждой модели регрессии Кокса – все были не значимы. БДР – большое депрессивное расстройство, ГТР – генерализованное тревожное расстройство, ПАН – паническое расстройство, НЕВРО – невротизм, О – остаточная дисперсия.

|                                     | Субъективное состояние здоровья |                                  |                            |                            |                     |
|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|
|                                     | Отличное здоровье (N=1,217)     | Очень хорошее здоровье (N=1,217) | Хорошее здоровье (N=2,386) | Удовлетворительное (N=796) | Плохое (N=192)      |
| Возраст                             | 7,86 (7,21–8,51)***             | 2,59 (2,36–2,83)***              | 2,69 (2,50–2,87)***        | 2,28 (2,04–2,53)***        | 1,86 (1,57–2,15)*** |
| Возраст <sup>2</sup>                | 1,16 (0,54–1,78)                | 0,98 (0,72–1,23)                 | 1,09 (0,87–1,32)           | 0,91 (0,63–1,20)           | 0,77 (0,43–1,12)    |
| Пол                                 | 1,11 (0,81–1,4)                 | 1,14 (1,04–1,24)**               | 1,14 (1,05–1,22)**         | 1,22 (1,10–1,34)**         | 1,07 (0,88–1,26)    |
| Уровень образования                 | 0,88 (0,75–1,02)                | 0,92 (0,82–1,02)                 | 0,86 (0,77–0,95)**         | 0,97 (0,85–1,09)           | 1,02 (0,84–1,19)    |
| Соматические заболевания в анамнезе | 1,54 (1,33–1,75)***             | 1,06 (1,00–1,13)*                | 1,19 (1,11–1,26)***        | 1,19 (1,07–1,31)**         | 1,23 (1,03–1,44)*   |
| Наследственный риск болезней сердца | 1,54 (1,26–1,82)**              | 1,03 (0,93–1,13)                 | 1,12 (1,03–1,20)**         | 1,05 (0,94–1,16)           | 1,01 (0,83–1,18)    |
| Интернализация                      | 1,50 (1,17–1,84)*               | 1,04 (0,93–1,14)                 | 1,04 (0,93–1,16)           | 1,04 (0,89–1,19)           | 0,82 (0,59–1,06)    |

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ .

вались со значительным повышением риска смертности даже с учетом ковариат, которые могли повлиять на упомянутый риск (например, пол, возраст, уровень образования, наследственный риск развития болезней сердца, тяжелые соматические заболевания в анамнезе). Риск смертности повышался на 12,3% на каждую единицу приращения в 1 стандартное отклонение в уровне интернализирующего фактора. Эти результаты соотносятся с уже известными данными о тесной связи между отдельными интернализирующими расстройствами и высокими уровнями смертности<sup>8-11,28,33,44</sup>, однако наше исследование впервые продемонстрировало, что трансдиагностический интернализирующий фактор позволяет лучше предсказать риск смертности, чем уникальные дисперсии БДР, ГТР, панического расстройства или невротизма.

Повышенным показателям смертности у людей с более высокими уровнями интернализации есть несколько объяснений. Одно из них – формирование дезадаптивных копинг-стратегий. Так как люди с сильно выраженной интернализацией часто испытывают негативный аффект, свои попытки справиться с негативными эмоциями они могут строить на основе нездоровых методов, например алкоголизации или употреблении наркотиков. Была выдвинута модель интернализирующего пути<sup>45</sup>, согласно которой ранние и стойкие интернализирующие симптомы заставляют людей справляться со своим состоянием посредством употребления ПАВ. Проблемы с алкоголем и наркотиками часто возникают после травматического воздействия<sup>46</sup>, которое также оказывает аддитивное негативное влияние на психическое и физическое здоровье.

Кроме того, есть вероятность, что интернализация прогнозирует риск смертности по отсутствию физической активности. Люди с интернализирующими психопатологиями, как правило, ведут малоподвижный образ жизни<sup>47,48</sup>, что может плохо сказаться на физическом здоровье и повысить таким образом риск смертности. Действительно, несколько предыдущих исследований показали, что отсутствие физической активности – один из главных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний<sup>49-51</sup>, а регулярные физические упражнения могут значительно снизить риск преждевременной смерти<sup>52,53</sup>.

Вдобавок люди с высокими уровнями интернализации чаще сталкиваются с жизненными неприятностями, например безработицей<sup>54</sup>, семейными разногласиями<sup>55,56</sup>, неудовлетворительным социальным функционированием<sup>57,58</sup> и низким качеством жизни<sup>57,59</sup> – все это может опосредовать взаимосвязь интернализации и высоким риском смертности.

#### **Улучшенная прогностическая валидность трансдиагностического интернализирующего фактора**

Вопреки основополагающему допущению традиционных диагностических систем о том, что каждое психическое расстройство представляет собой обособленную сущность, многие интернализирующие расстройства настолько часто встречаются вместе, что это сложно списать на случайность. Значимую взаимосвязь между конкретным интернализирующим расстройством и высоким риском смертности



можно объяснить уникальной дисперсией расстройства или общей для этого и других расстройств дисперсией (то есть трансдиагностическим интернализирующим фактором). Насколько нам известно, наше исследование – это первая попытка понять, какой из этих двух источников позволяет лучше предсказать риск смертности. По нашим данным, если общие элементы отдельных диагностических конструкторов входят в интернализирующий фактор, уникальная дисперсия, специфичная для каждого конструктора, больше не позволяет на значимом уровне предсказывать риск смертности. Следовательно, значимые связи между конкретными интернализирующими патологиями и риском смертности, заявленные в прошлых исследованиях, по большому счету обусловлены основополагающим интернализирующим фактором.

Следует отметить, что интернализация отвечает за 34,93% дисперсии при БДР (то есть 67,07% дисперсии оказалось БДР-специфичными), 24,21% при ГТР (то есть 75,79% дисперсии было ГТР-специфичным), 25,81% при паническом расстройстве (то есть 74,19% дисперсии приходилось только на паническое расстройство) и 23,91% при невротизме (т.е. 76,09% дисперсии оказалась невротизм-специфичным). Тем не менее ни одна вышеупомянутая расстройство-специфичная дисперсия не позволяла прогнозировать риск смертности на значимом уровне.

Стоит продолжить рассуждения о том, почему риск смертности в основном прогнозировался по общим элементам интернализирующих патологий, а не по остаточным дисперсиям каждого интернализирующего конструктора в отдельности. Прошлые исследования, в которых изучали стабильность различных диагностических конструкторов, сообщали о нестабильности аффективного и тревожного расстройств в долгосрочной перспективе<sup>60-62</sup>. При условии, что эти патологии носят временный характер, симптомы одного конкретного интернализирующего расстройства не могут быть предикторами долгосрочных исходов. А трансдиагностическая интернализирующая дименсия, напротив, обладает высокой стабильностью и структурным постоянством во времени<sup>29,30</sup>, что делает ее более надежным прогностическим предиктором долгосрочных исходов – например, летальных.

Весьма примечательно, что связь между остаточной дисперсией невротизма и риском смертности оказалась незначительной, после того как в качестве общей дисперсии был определен интернализирующий фактор. В то время как в предыдущих исследованиях сообщали о значительной связи между невротизмом и риском смертности<sup>15,16,28</sup>, согласно нашим результатам, эти значимые эффекты в основном объясняются общей дисперсией, свойственной как невротизму, так и другим интернализирующим патологиям, а сам по себе он не может выступать уверенным предиктором риска смертности<sup>63</sup>.

### **Значимое взаимодействие между интернализацией и субъективным состоянием здоровья**

Важно отметить, что значимая связь между интернализацией и риском смертности была опосредована субъективными ощущениями по поводу своего состояния здоровья. Следовательно, интернализация позволяла предсказать риск смертности у людей, которые сообщали об отличном уровне здоровья, однако не у тех, кто не так положительно оценивал свое физическое состояние. У лиц с отличной субъективной оценкой здоровья риск преждевременной смерти повышен на 50,2% на каждую единицу приращения в 1 стандартное отклонение в уровне интернализирующего фактора после поправки на остальные ковариаты.

Значимость взаимодействия интернализации и субъективного уровня здоровья указывает на то, что интернализи-

рующая психопатология не обязательно создает дополнительный риск ранней смерти среди лиц со слабым здоровьем. Однако если в текущий момент человек физически здоров, интернализирующая психопатология с большей вероятностью повлияет на риск смертности. Это соотносится с прошлыми данными, согласно которым связь между отдельными интернализирующими патологиями и риском смертности опосредовалась субъективными ощущениями человека по поводу своего здоровья<sup>11,15</sup>. Судя по всему, субъективное восприятие состояния здоровья можно назвать надежным предиктором смертности, в нашем исследовании тесно связанным с интернализацией.

### **Ограничения**

Не обошлось в нашем исследовании и без ограничений. Во-первых, мы работали только с четырьмя интернализирующими индикаторами (БДР, ГТР, паническое расстройство и невротизм), так как в MIDUS 1 числились только они. В будущих исследованиях следует воспроизвести наши результаты и с другими интернализирующими расстройствами. Во-вторых, в исследовании не удалось проверить связь трансдиагностического экстернализирующего фактора, так как из-за отсутствия подходящих индикаторов в MIDUS не представлялось возможным смоделировать экстернализирующий фактор. В-третьих, хоть в своей итоговой регрессионной модели Кокса мы учитывали много ковариат, из-за слишком большой величины пропущенных значений не получилось проконтролировать некоторые другие ковариаты, также влияющие на риск смертности (например, индекс массы тела, табакокурение). В-четвертых, с учетом того, что в MIDUS отсутствовала информация о причинах смерти, мы не смогли определить степень, с которой интернализация позволяет прогнозировать риск смертности в зависимости от различных причин, которые к ней привели. Наконец, в нашем исследовании в качестве одной из ковариат мы использовали бинарную переменную пола – в дальнейшем следует проверить, как связь интернализации и риска смертности отличается у небинарных персон.

### **ВЫВОДЫ**

В этом исследовании мы впервые задались целью определить роль трансдиагностического интернализирующего фактора в прогнозировании риска ранней смертности. Полученные данные показали, что уровень интернализации позволяет в значительной степени предсказать риск смертности в течение 20-летнего периода, а интернализация превосходит расстройство-специфичную дисперсию в прогнозировании упомянутого риска. Более того, значимое взаимодействие интернализации и физического здоровья указывает на то, что исходная дименсия с большей вероятностью влияет на раннюю смертность физически здоровых в текущий момент людей.

Эти результаты подчеркивают клиническую значимость применения трансдиагностического интернализирующего фактора для прогнозирования важных будущих исходов, и поддерживают мнение, согласно которому интернализирующую психопатологию будет полезно включить в исследования по интервенциям и профилактике, а также изучать ее в практике общественного здравоохранения.

### **ПРИЛОЖЕНИЕ**

The members of the Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP) Utility Workgroup include: Christopher C. Conway (Fordham University), Anna R. Docherty (University of Utah), Michael Dretsch (Walter Reed Army Institute of Research), Kelsie T. Forbush (University of Kansas), Vina M. Goghari (University of Toronto), Kristian E. Markon (University

of Iowa), Stephanie N. Mullins-Sweatt (Oklahoma State University), Brady Nelson (Stony Brook University), Thomas M. Olino (Temple University), and Tim Slade (University of Sydney).

#### Библиография

1. Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L et al. Depressive symptoms and physical decline in community-dwelling older persons. *JAMA* 1998;279:1720-6.
2. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:999-1005.
3. Ford DE, Mead LA, Chang PP et al. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Arch Intern Med* 1998;158:1422-6.
4. Gross AL, Gallo JJ, Eaton WW. Depression and cancer risk: 24 years of followup of the Baltimore Epidemiologic Catchment Area sample. *Cancer Causes Control* 2010;21:191-9.
5. Battaglia M, Garon-Carrier G, Côté SM et al. Early childhood trajectories of separation anxiety: bearing on mental health, academic achievement, and physical health from mid-childhood to preadolescence. *Depress Anxiety*. 2017;34:918-27.
6. Tully PJ, Cosh SM, Baune BT. A review of the affects of worry and generalized anxiety disorder upon cardiovascular health and coronary heart disease. *Psychol Health Med* 2013;18:627-44.
7. Shalev I, Moffitt TE, Braithwaite AW et al. Internalizing disorders and leukocyte telomere erosion: a prospective study of depression, generalized anxiety disorder and post-traumatic stress disorder. *Mol Psychiatry* 2014;19:1163-70.
8. Doyle F, Conroy R, McGee H. Differential predictive value of depressive versus anxiety symptoms in the prediction of 8-year mortality after acute coronary syndrome. *Psychosom Med* 2012;74:711-6.
9. Miloyan B, Bulley A, Bandeen-Roche K et al. Anxiety disorders and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:1467-75.
10. Van Dijk MR, Utens EM, Dulfer K et al. Depression and anxiety symptoms as predictors of mortality in PCI patients at 10 years of follow-up. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:552-8.
11. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME et al. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord* 2016;193:203-7.
12. Carriere I, Ryan J, Norton J et al. Anxiety and mortality risk in communitydwelling elderly people. *Br J Psychiatry* 2013;203:303-9.
13. Denollet J, Maas K, Knottnerus A et al. Anxiety predicted premature all-cause and cardiovascular death in a 10-year follow-up of middle-aged women. *J Clin Epidemiol* 2009;62:452-6. 282 *World Psychiatry* 20:2 – June 2021
14. Clark LA, Watson D, Mineka S. Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders. *J Abnorm Psychol* 1994;103:103-16.
15. Gale CR, Čukić I, Batty GD et al. When is higher neuroticism protective against death? Findings from UK Biobank. *Psychol Sci* 2017;28:1345-57.
16. Mroczek DK, Spiro III A, Turiano NA. Do health behaviors explain the effect of neuroticism on mortality? Longitudinal findings from the VA Normative Aging Study. *J Res Personal* 2009;43:653-9.
17. Achenbach TM, Edelbrock CS. The classification of child psychopathology: a review and analysis of empirical efforts. *Psychol Bull* 1978;85:1275-301.
18. Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): a dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol* 2017;126:454-77.
19. Krueger RF. The structure of common mental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:921-6.
20. Krueger RF, Caspi A, Moffitt TE et al. The structure and stability of common mental disorders (DSM-III-R): a longitudinal-epidemiological study. *J Abnorm Psychol* 1998;107:216-27.
21. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. Progress in achieving quantitative classification of psychopathology. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
22. Krueger RF, Eaton NR. Structural validity and the classification of mental disorders. In: Kendler KS, Parnas J (eds). *Philosophical issues in psychiatry II: Nosology*. Oxford: Oxford University Press, 2012:199-212.
23. Mineka S, Watson D, Clark LA. Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Annu Rev Psychol* 1998;49:377-412.
24. Seeley JR, Kosty DB, Farmer RF et al. The modeling of internalizing disorders on the basis of patterns of lifetime comorbidity: associations with psychosocial functioning and psychiatric disorders among first-degree relatives. *J Abnorm Psychol* 2011;120:308-21.
25. Eaton NR, South SC, Krueger RF. The meaning of comorbidity among common mental disorders. In: Millon T, Krueger RF, Simonsen E (eds). *Contemporary directions in psychopathology: scientific foundations of the DSM-V and ICD-11*. New York: Guilford, 2010:223-41.
26. Conway CC, Forbes MK, Forbush KT et al. A hierarchical taxonomy of psychopathology can transform mental health research. *Perspect Psychol Sci* 2019;14:419-36.
27. Mirza S, Arfan Ikram M, Hofman A et al. Anxiety does not predict mortality. A population-based study. *World Psychiatry* 2015;14:103-4.
28. Mroczek DK, Spiro A. Personality change influences mortality in older men. *Psychol Sci* 2007;18:371-6.
29. Eaton NR, Keyes KM, Krueger RF et al. An invariant dimensional liability model of gender differences in mental disorder prevalence: evidence from a national sample. *J Abnorm Psychol* 2012;121:282-8.
30. Eaton NR, Krueger RF, Markon KE et al. The structure and predictive validity of the internalizing disorders. *J Abnorm Psychol* 2013;122:86-92.
31. Kim H, Eaton NR. The hierarchical structure of common mental disorders: connecting multiple levels of comorbidity, bifactor models, and predictive validity. *J Abnorm Psychol* 2015;124:1064-78.
32. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:90-100.
33. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder and mortality among US Army veterans 30 years after military service. *Ann Epidemiol* 2006;16:248-56.
34. Brim OG, Ryff CD, Kessler RC. *How healthy are we?: A national study of wellbeing at midlife*. Chicago: University of Chicago Press, 2019.
35. Kessler RC, Abelson J, Demler O et al. Clinical calibration of DSM-IV diagnoses in the World Mental Health (WMH) version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (WMH-CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004;13:122-39.
36. Kessler RC, Andrews G, Mroczek D et al. The World Health Organization Composite International Diagnostic Interview Short-Form (CIDI-SF). *Int J Methods Psychiatr Res* 1998;7:171-85.
37. Kessler RC, Üstün TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004;13:93-121.
38. Lachman ME, Weaver SL. The Midlife Development Inventory (MIDI) personality scales: scale construction and scoring. Waltham: Brandeis University, 1997.
39. Eaton NR, Krueger RF, Oltmanns TF. Aging and the structure and long-term stability of the internalizing spectrum of personality and psychopathology. *Psychol Aging* 2011;26:987-93.
40. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival analysis*, 3rd ed. New York: Springer, 2010.
41. Hess KR. Assessing time-by-covariate interactions in proportional hazards regression models using cubic spline functions. *Stat Med* 1994;13:1045-62.
42. Ng'andu NH. An empirical comparison of statistical tests for assessing the proportional hazards assumption of Cox's model. *Stat Med* 1997;16:611-26.
43. Gorsuch RL. *Factor analysis: classic edition*. London: Taylor & Francis, 2014.
44. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res* 2002;53:873-6.
45. Hussong AM, Jones DJ, Stein GL et al. An internalizing pathway to alcohol use and disorder. *Psychol Addict Behav* 2011;25:390-404.
46. Forbes MK, Flanagan JC, Barrett EL et al. Smoking, posttraumatic stress disorder, and alcohol use disorders in a nationally representative sample of Australian men and women. *Drug Alcohol Depend* 2015;156:176-83.
47. Carek PJ, Laibstain SE, Carek SM. Exercise for the treatment of depression and anxiety. *Int J Psychiatry Med* 2011;41:15-28.
48. Strine TW, Mokdad AH, Dube SR et al. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:127-37.

49. Carnethon MR. Physical activity and cardiovascular disease: how much is enough? *Am J Lifestyle Med* 2009;3(Suppl. 1):44S-9S.
50. Kohl HW. Physical activity and cardiovascular disease: evidence for a dose response. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S472-83.
51. Ahmed HM, Blaha MJ, Nasir K et al. Effects of physical activity on cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2012;109:288-95.
52. Woodcock J, Franco OH, Orsini N et al. Non-vigorous physical activity and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2011;40:121-38.
53. Oguma Y, Shinoda-Tagawa T. Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2004;26:407-18.
54. Borenstein M, Hedges L, Higgins J et al. *Comprehensive Meta Analysis Version 2*. Englewood: Biostat, 2005.
55. O'Leary KD, Christian JL, Mendell NR. A closer look at the link between marital discord and depressive symptomatology. *J Soc Clin Psychol* 1994;13:33-41.
56. Trudel G, Goldfarb M. Marital and sexual functioning and dysfunctioning, depression and anxiety. *Sexologies* 2010;19:137-42.
57. Comer JS, Blanco C, Hasin DS et al. Health-related quality of life across the anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2011;72:43-50.
58. Hecht H, von Zerssen D, Wittchen H-U. Anxiety and depression in a community sample: the influence of comorbidity on social functioning. *J Affect Disord* 1990;18:137-44.
59. Sareen J, Jacobi F, Cox BJ et al. Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. *Arch Intern Med* 2006;166:2109-16.
60. Andrews G. Should depression be managed as a chronic disease? *BMJ* 2001; 322:419-21.
61. Thompson KD, Leadbeater BJ, Ames ME. Reciprocal effects of internalizing and oppositional defiance symptoms on heavy drinking and alcohol-related harms in young adulthood. *Substance Abuse: Research and Treatment* 2015;9(Suppl. 1):21-31.
62. Wittchen H-U. Natural course and spontaneous remissions of untreated anxiety disorders: results of the Munich Follow-up Study (MFS). In: Hand I, Wittchen HU (eds). *Panic and phobias 2*. Berlin: Springer, 1988:3-17.
63. Turiano NA, Graham EK, Weston S et al. Is healthy neuroticism associated with longevity? A coordinated integrative data analysis. *Collabra: Psychology* 2020;6:32.

DOI:10.1002/wps.20859

# Психотерапия депрессии: сетевой метаанализ эффективности, переносимости и долгосрочных результатов всех основных видов лечения

Pim Cuijpers<sup>1</sup>, Soledad Quero<sup>2,3</sup>, Hisashi Noma<sup>4</sup>, Marketa Ciharova<sup>1</sup>, Clara Miguel<sup>1</sup>, Eirini Karyotaki<sup>1</sup>, Andrea Cipriani<sup>5,6</sup>, Ioana A. Cristea<sup>7,8</sup>, Toshi A. Furukawa<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>2</sup>Department of Basic and Clinical Psychology and Psychobiology, Universitat Jaume I, Castellón, Spain; <sup>3</sup>CIBER of Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Madrid, Spain; <sup>4</sup>Department of Data Science, Institute of Statistical Mathematics, Tokyo, Japan; <sup>5</sup>Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK; <sup>6</sup>Oxford Health NHS Foundation Trust, Warneford Hospital, Oxford, UK; <sup>7</sup>Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; <sup>8</sup>IRCCS Mondino Foundation, Pavia, Italy; <sup>9</sup>Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine, School of Public Health, Kyoto, Japan

Перевод: Тверская Е.И., (Москва)

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

Cuijpers P, Quero S, Noma H, et al. Psychotherapies for depression: a network meta-analysis covering efficacy, acceptability and long-term outcomes of all main treatment types. *World Psychiatry*. 2021;20(2):283-293. doi:10.1002/wps.20860

## Резюме

Эффекты психотерапии на терапию депрессии изучались в сотнях рандомизированных исследований, но ни один из последних сетевых метаанализов (НМА) не объединил результаты всех этих исследований. Мы провели НМА исследования, сравнивающие когнитивно-поведенческую, межличностную, психодинамическую терапию, проблемно-ориентированную терапию, поведенческую активацию, биографический метод и терапии «третьей волны», а также недирективное поддерживающее консультирование друг с другом, обычный уход, лист ожидания и плацебо в качестве контрольных условий. Первичным результатом был ответ в виде уменьшения симптомов на 50%. Мы также оценивали ремиссию, стандартизованную разницу средних значений и приемлемость (процент выбывания по всем причинам). Парный и сетевой метаанализ случайных эффектов был проведен для 331 рандомизированного исследования с 34 285 пациентами. Все методы терапии были более эффективными, чем обычный уход и лист ожидания. Все методы лечения, за исключением недирективного поддерживающего консультирования и психодинамической терапии, были более эффективными, чем плацебо. Стандартизованные средние различия по сравнению с обычным уходом варьировались от -0,81 для терапии биографическим методом до -0,32 для недирективного поддерживающего консультирования. Индивидуальные психотерапевтические методы существенно не отличались друг от друга, за исключением недирективного поддерживающего консультирования, которое было менее эффективным, чем все другие методы лечения. Результаты были аналогичными, когда были включены только исследования с низким риском систематической ошибки. Большинство методов лечения по-прежнему давали значительный эффект через 12 месяцев наблюдения по сравнению с обычным уходом, и было обнаружено, что проблемно-ориентированная терапия имеет несколько более высокую долгосрочную эффективность, чем некоторые другие методы лечения. Никаких устойчивых различий в переносимости обнаружено не было. Мы пришли к выводу, что наиболее значимые виды психотерапии эффективны и приемлемы для лечения острых депрессивных состояний у взрослых, с небольшими существенными различиями между ними. Предпочтение пациента и доступность каждого типа лечения могут играть большую роль в выборе между видами психотерапии, хотя возможно, что более подробная характеристика пациентов с диагнозом депрессия может привести к более точному соответствию между отдельными пациентами и индивидуальными психотерапевтическими методами.

**Ключевые слова:** депрессия, терапия активацией поведения, когнитивно-поведенческая терапия, межличностная психотерапия, биографический метод терапии, сетевой метаанализ, проблемно-ориентированная терапия, психодинамическая терапия, психотерапия, терапия «третьей волны».

Депрессивные расстройства распространены<sup>1</sup>, являются дорогостоящими<sup>2,3</sup>, оказывают сильное влияние на качество жизни пациентов<sup>4</sup> и связаны со значительной заболеваемостью и смертностью<sup>5</sup>. Наряду с антидепрессантами психотерапия является первой линией терапии депрессии, и оба эти метода лечения эффективны<sup>6,7</sup>.

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) является наиболее изученным типом психотерапии депрессии<sup>8</sup>, но некоторые другие виды психотерапии также были проверены во многих исследованиях, включая межличностную терапию, психодинамическую, биографический метод терапии, проблемно-ориентированную терапию, поведенческую активацию, терапию «третьей волны» и недирективное поддерживающее консультирование. Для всех этих методов лечения есть свидетельства эффективности по сравнению с обычным уходом и листом ожидания<sup>9</sup>.

Прямое сравнение различных видов психотерапии не показывает существенных различий между ними<sup>10</sup>. Однако к этим результатам следует относиться с осторожностью, поскольку более 70% исследований в этой области имеют значительный риск систематической ошибки<sup>9</sup>. Более того,

почти все исследования сравнительных результатов не имеют достаточной мощности<sup>11</sup>.

Только в одном сетевом метаанализе (НМА) одновременно изучались эффекты различных психотерапевтических методов лечения депрессии<sup>7</sup>, подтвердив сопоставимые эффекты этих методов лечения по сравнению с контрольными условиями. Однако вышеназванный НМА устарел (были включены только исследования до 2012 г., а с тех пор было проведено значительное количество исследований) и в нем не изучалась переносимость лечения. Кроме того, количество исследований с низким риском систематической ошибки было невелико, а с тех пор значительно увеличилось. Долгосрочные результаты психотерапии также еще не исследовались в НМА. Кроме того, за последние несколько лет методология НМА была значительно усовершенствована использованием более сложных методов.

Поэтому мы решили провести новый анализ НМА, изучающий эффективность и приемлемость основных типов психотерапии при депрессии у взрослых по сравнению с обычным уходом, листом ожидания и таблетками с плацебо.



## МЕТОДЫ

### Идентификация и отбор исследований

Протокол для текущего NMA был зарегистрирован в Open Science Foundation (<https://osf.io/nxvye>). Мы использовали базу данных исследований психотерапии депрессии<sup>12</sup>, которая постоянно обновляется и охватывает период с 1966 года по 1 января 2020 года. Для этой базы данных мы провели поиск в четырех основных библиографических источниках (PubMed, PsycINFO, EMBASE и Кокрейновская библиотека), объединив термины для депрессии и психотерапии, с фильтрами для рандомизированных контролируемых исследований (полная строка поиска в PubMed приводится в дополнительной информации). Мы также проверили ссылки в более ранних метаанализах.

Все записи были проверены двумя независимыми исследователями, и все статьи, потенциально соответствующие критериям включения, по мнению хотя бы одного из исследователей, были извлечены как полные тексты. Решение о включении или исключении исследования в базу данных также было принято двумя независимыми исследователями, а разногласия разрешались путем обсуждения.

Мы включили рандомизированные исследования, в которых один из восьми основных типов психотерапии депрессии у взрослых сравнивался с другим основным типом психотерапии или одним из трех типов контрольных условий: лист ожидания, обычный уход и плацебо в виде таблеток. Определения восьми основных типов психотерапии были разработаны экспертами в данной области на основе критического прочтения и анализа методов лечения, описанных в исследованиях сравнительных результатов психотерапии депрессии<sup>10</sup>.

Были изучены следующие методы лечения: КПТ, поведенческая активация, проблемно-ориентированная терапия, терапия «третьей волны», интерперсональная психотерапия, психодинамическая терапия, недирективное поддерживающее консультирование и метод биографической терапии. Классификация психотерапевтических методов составлялась двумя независимыми экспертами. Любые разногласия разрешались путем обсуждения обоих и/или консультаций с собственным автором. Каждый из этих основных типов психотерапии был исследован как минимум в десяти исследованиях, сравнивающих терапию с контрольными условиями.

Депрессия могла быть установлена с помощью диагностического интервью или по количеству баллов, превышающих пороговое значение валидного инструмента самоотчета. Были включены исследования коморбидных психических или физических расстройств. Исследования стационарных пациентов были исключены<sup>13</sup>, как и исследования поддерживающей терапии. Психотерапия могла проводиться индивидуально, в группах, по телефону или в виде управляемого лечения через Интернет. Ненаправленные интервенции были исключены, поскольку они оказались менее эффективными, чем интервенции, в которых был контакт между пациентом и терапевтом<sup>14</sup>.

### Оценка качества

Мы оценили включенные исследования, используя четыре критерия инструмента оценки риска предвзятости, разработанного Кокрейновским сотрудничеством<sup>15</sup>: адекватное формирование последовательности распределения; сокрытие отнесения к условиям; предотвращение осведомленности о выделенном вмешательстве (маскировка оценщиков); и работа с неполными данными о результатах. Оценка риска предвзятости проводилась двумя независимыми исследователями, а разногласия разрешались путем

обсуждения. Исследование оценивалось как имеющее общий низкий риск систематической ошибки, когда все четыре пункта были оценены как имеющие низкий риск систематической ошибки.

### Критерии оценки

Ответ на лечение, определяемый как уменьшение депрессивной симптоматики не менее чем на 50%, был выбран в качестве основного результата. Если данные не предоставлялись в статье, мы рассчитывали процент ответов, используя проверенный метод<sup>16</sup>. Пациенты, рандомизированные, но не включенные в анализ респондентов в исходных отчетах, считались не предоставившими ответы, и не включались в текущий анализ, чтобы соблюсти принцип намерения лечиться.

Окончание психотерапии было выбрано временем для первичного результата. Когда в исследовании использовалось более одного показателя депрессии, мы выбирали один результат с помощью определенного алгоритма (см. Дополнительную информацию). Когда исследование включало две или более групп одного и того же типа психотерапии (например, индивидуальную и групповую когнитивно-поведенческую терапию), данные о результатах были объединены таким образом, чтобы в каждом исследовании был только один результат для одного типа терапии.

Также рассчитывалась частота ремиссии. Для выбора определения ремиссии мы использовали следующую иерархию: а) отсутствие диагноза большого депрессивного расстройства; б) результат ниже определенного порогового значения; в) прочее (например, значительное изменение). Кроме того, мы вычислили стандартизованную разницу средних (SMD) между условиями для исследований, в которых были представлены средние значения, стандартные отклонения и количество пациентов на исходном уровне и после тестирования, или оценку изменения между исходным уровнем и пост-тестом. Приемлемость лечения оценивалась как показатель выхода из исследования по любой причине.

### Парный метаанализ

Был проведен попарный метаанализ для всех сравнений, с использованием модели случайных эффектов. Чтобы количественно оценить неоднородность, мы рассчитали статистику  $I^2$  с 95% доверительными интервалами (ДИ)<sup>17</sup>. Эффекты в небольших исследованиях проверялись с помощью теста Эггера<sup>18</sup>.

### Сетевой метаанализ

Сравнительная эффективность оценивалась с использованием методологии NMA путем объединения прямых и косвенных свидетельств для всех относительных эффектов лечения. Во-первых, мы обобщили геометрию сети свидетельств с использованием сетевых графиков<sup>19</sup>. Во-вторых, NMA для оценки сравнительной эффективности или приемлемости проводился с использованием методов на основе контрастирования. Сообщалось о сравнительных отношениях шансов (ORs) и SMDs с их 95% доверительным интервалом. Ранжирование форматов лечения оценивалось в соответствии с поверхностью под кумулятивной кривой распределения (surface under the cumulative ranking curve – SUCRA), основанной на оцененных многомерных моделях случайных эффектов<sup>19</sup>.

Статистическая проверка предположения о транзитивности проводилась с использованием тестов локальной и глобальной несогласованности<sup>20</sup>. Также был реализован метарегрессионный анализ, чтобы оценить влияние эффектов

| Таблица 1. Характеристики включенных исследований (N=331) |   |     |      |
|---|---|-----|------|
|   |   | N   | %    |
| Привлечение выборки                                       | Сообщество                                    | 148 | 44,7 |
|   | Клиническая                                   | 86  | 26,0 |
|   | Другое  | 97  | 29,3 |
| Целевая группа  | Взрослые в целом                              | 145 | 43,8 |
|   | Пожилые                                       | 14  | 4,2  |
|   | Студенты                                      | 32  | 9,7  |
|   | Перинатальная депрессия                       | 30  | 9,1  |
|   | Общее медицинское расстройство                | 67  | 20,2 |
|   | Другая специфическая группа                   | 43  | 13,0 |
| Диагностика   | Депрессивное расстройство                     | 179 | 54,1 |
|   | Оценка выше порогового значения               | 152 | 45,9 |
| Условия   | Когнитивно-поведенческая терапия              | 211 | 63,7 |
|   | Поведенческая активационная терапия           | 36  | 10,9 |
|   | Терапия, решающая проблемы                    | 33  | 10,0 |
|   | Терапия «третьей волны»                       | 29  | 8,8  |
|   | Межличностная психотерапия                    | 35  | 10,6 |
|   | Психодинамическая терапия                     | 21  | 6,3  |
|   | Недирективное поддерживающее консультирование | 42  | 12,7 |
|   | Терапия «обзора жизни»                        | 13  | 3,9  |
|   | Обычный уход                                  | 158 | 47,7 |
|   | Лист ожидания                                 | 112 | 33,8 |
|   | Таблетки с плацебо                            | 10  | 3,0  |
|   | Количество условий на исследование            | Два | 296  |
| Три   |   | 32  | 9,7  |
| Четыре  |   | 3   | 0,9  |
| Формат  | Индивидуальный                                | 145 | 43,8 |
|   | Группа  | 75  | 22,7 |
|   | Управляемая самопомощь                        | 58  | 17,5 |
|   | Смешанные/прочие                              | 53  | 16,0 |
| Количество сеансов  | <8  | 114 | 34,4 |
|   | 8–12  | 154 | 46,5 |
|   | >12   | 63  | 19,0 |
| Страна  | Северная Америка                              | 134 | 40,5 |
|   | Европа  | 124 | 37,5 |
|   | Австралия 23 6,9                              |     |      |
|   | Другое  | 50  | 15,1 |
| Риск смещения   | Создание адекватной последовательности        | 184 | 55,6 |
|   | Соккрытие отнесения к условиям                | 157 | 47,4 |
|   | Маскировка оценщиков                          | 105 | 31,7 |
|   | Анализ назначения лечения                     | 209 | 63,1 |
| Общий балл риска смещения                                 | Низкий (4)                                    | 102 | 30,8 |
|   | Умеренный (2 или 3)                           | 148 | 44,7 |
|   | Высокий (0 или 1)                             | 81  | 24,4 |

небольших исследований, в которых вариации, характерные для конкретного исследования, использовались в качестве ковариаты<sup>21</sup>.

Кроме того, мы оценили неоднородность в сети с помощью тау-квадрата по сравнению с эмпирически полученными данными<sup>22,23</sup> и провели многомерный метарегионный анализ, чтобы изучить возможные источники неоднородности с основными характеристиками исследований.

Мы выполнили несколько анализов чувствительности: а) анализ только с исследованиями с низким риском систематической ошибки; б) анализ, исключающий терапию биографическим методом (она используется только у пожилых людей и может нарушать предположение о транзитивности); и с) анализы, в которых были исключены исследования таблетками, содержащими плацебо (потому что в этих исследованиях пациенты также могли быть рандомизированы для приема антидепрессантов, что также может нарушать предположение о транзитивности).

Достоверность доказательств в сетевых оценках основного результата оценивалась в соответствии с рекомендациями рабочей группы по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций (grading of recommendations assessment, development, and evaluation – GRADE).

Основные расчеты проводились в Stata/SE 14.2 для Mac, за исключением метарегионных анализов, изучающих смещение малых выборок, которые проводились в OpenBUGS 3.2.3. Рейтинги GRADE проводились в CINeMA<sup>24</sup>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Отбор и включение исследований

После изучения 24 647 резюме (18 217 после удаления дубликатов) было получено 2914 полнотекстовые статьи, из которых 2583 были исключены. Блок-схема PRISMA представлена на Рисунке 1. Критериям включения соответствовало 331 рандомизированное контролируемое исследование (с 34 285 пациентами).

### Характеристики и риск систематической ошибки включенных исследований

Сводные характеристики 331 включенного исследования представлены в Таблице 1. Большинство исследований были нацелены на взрослых в целом (145; 43,8%). В 179 исследованиях (54,1%) участники соответствовали критериям депрессивного расстройства согласно диагностическому интервью, в то время как другие исследования (152; 45,9%) включали участников, набравших больше порогового значения по шкале самооценки депрессии.

КПТ изучалась в большинстве исследований (211 испытаний; 63,7%), тогда как другие методы лечения изучались от 13 (3,9%; терапия биографическим методом) до 42 (12,7%; недирективное поддерживающее консультирование) исследований. В 158 исследованиях (47,7%) использовался как условие обычный уход, лист ожидания – в 112 исследованиях (33,8%), а таблетки, содержащие плацебо, – в 10 исследованиях (3,0%). Большинство вмешательств имели индивидуальный формат лечения (145; 43,8%), 75 использовали групповой формат (22,7%), 58 использовали управляемую самопомощь (17,5%) и 53 использовали смешанный или другой формат (16,0%). Большинство исследований было проведено в Северной Америке (134; 40,5%) и Европе (124; 37,5%).

В общей сложности 184 исследования сообщили о адекватной последовательности распределения (55,6%), 157 сообщили о распределении по условиям независимой стороны (47,4%), 105 сообщили об использовании слепых оценщиков результатов (31,7%), а 195 использовали только результаты самоотчетов (58,9%). Анализ намерения лечиться проводился в 209 исследованиях (63,1%). Риск систематической ошибки был низким (общий балл: 4) в 102 исследованиях (30,8%), умеренным (общий балл: 2 или 3) в 148 исследованиях (44,7%) и высоким (общий балл: 0 или 1) в 81 исследовании (24,4%).

**Таблица 2. Парный метаанализ: эффективность психотерапевтических методов в сравнении друг с другом и с контрольными условиями**

|     |     | <b>N</b> | <b>ORs</b>  | <b>95% ДИ</b> | <b>I<sup>2</sup></b> |
|-----|-----|----------|-------------|---------------|----------------------|
| CBT | BAT | 12       | 0,97        | 0,74–1,26     | 0                    |
|     | PST | 4        | 1,00        | 0,61–1,61     | 23                   |
|     | 3WV | 8        | 0,96        | 0,67–1,36     | 0                    |
|     | IPT | 8        | 0,98        | 0,62–1,54     | 57                   |
|     | DYN | 7        | 0,92        | 0,68–1,23     | 0                    |
|     | SUP | 20       | <b>0,74</b> | 0,58–0,95     | 15                   |
|     | CAU | 75       | <b>0,47</b> | 0,39–0,56     | 60                   |
|     | WL  | 77       | <b>0,25</b> | 0,20–0,30     | 43                   |
|     | PLA | 4        | <b>0,48</b> | 0,30–0,76     | 20                   |
| BAT | PST | 2        | 0,71        | 0,18–2,87     | 43                   |
|     | 3WV | 3        | 0,85        | 0,43–1,68     | 0                    |
|     | DYN | 1        | 0,74        | 0,25–2,18     |                      |
|     | SUP | 2        | 0,31        | 0,06–1,75     | 29                   |
|     | CAU | 13       | <b>0,33</b> | 0,20–0,56     | 46                   |
|     | WL  | 9        | <b>0,18</b> | 0,11–0,32     | 2                    |
|     | PLA | 1        | <b>0,34</b> | 0,15–0,81     |                      |
| PST | IPT | 1        | 0,37        | 0,13–1,03     |                      |
|     | SUP | 5        | <b>0,38</b> | 0,25–0,57     | 0                    |
|     | LRT | 1        | 0,51        | 0,18–1,50     |                      |
|     | CAU | 10       | <b>0,37</b> | 0,19–0,73     | 77                   |
|     | WL  | 13       | <b>0,47</b> | 0,29–0,76     | 51                   |
|     | PLA | 3        | 0,65        | 0,36–1,19     | 57                   |
| 3WV | CAU | 7        | <b>0,23</b> | 0,09–0,60     | 63                   |
|     | WL  | 15       | <b>0,30</b> | 0,20–0,45     | 39                   |
| IPT | SUP | 5        | 0,64        | 0,32–1,29     | 20                   |
|     | CAU | 17       | <b>0,42</b> | 0,26–0,68     | 69                   |
|     | WL  | 3        | <b>0,20</b> | 0,10–0,40     | 0                    |
|     | PLA | 2        | <b>0,46</b> | 0,23–0,91     | 0                    |
| DYN | SUP | 3        | <b>0,34</b> | 0,12–0,97     | 58                   |
|     | CAU | 5        | 0,77        | 0,52–1,12     | 0                    |
|     | WL  | 1        | 0,16        | 0,01–3,85     |                      |
| SUP | LRT | 1        | 3,60        | 0,34–38,30    |                      |
|     | CAU | 8        | <b>0,56</b> | 0,41–0,77     | 0                    |
|     | WL  | 3        | 0,43        | 0,09–2,12     | 0                    |
| LRT | CAU | 6        | <b>0,06</b> | 0,03–0,13     | 0                    |
|     | WL  | 6        | <b>0,35</b> | 0,22–0,56     | 1                    |
| CAU | WL  | 3        | <b>0,54</b> | 1,09–2,71     | 46                   |

Жирным шрифтом выделены существенные различия. ORs – отношение шансов, CBT – когнитивно-поведенческая терапия, BAT – поведенческая активация, PST – проблемно-ориентированная терапия, 3WV – терапия «третьей волны», IPT – межличностная психотерапия, DYN – психодинамическая терапия, SUP – недирективное поддерживающее консультирование, LRT – терапия биографическим методом, CAU – обычный уход, WL – лист ожидания, PLA – таблетки с плацебо.

## Визуализация сети

Сетевой график ответов на терапию (Рисунок 2) указывает на сеть с хорошими связями без автономного узла. КПТ была лучшей из исследованных терапий и была связана со всеми другими узлами (кроме терапии биографическим методом). Недирективное поддерживающее консультирование также было связано с большинством других узлов. Другие методы лечения не были хорошо связаны друг с другом. Все виды лечения были связаны с обычным уходом и списком ожидания, но не с лечением плацебо.

## Парный метаанализ

В попарном метаанализе (см. Таблицу 2) все методы лечения оказались более эффективными, чем обычное лечение (кроме психодинамической терапии) и листа ожидания (за исключением недирективного поддерживающего консультирования и психодинамической терапии). Не было обнаружено значимых различий между терапиями, за исключением того, что недирективное поддерживающее консультирование было менее эффективным, чем КПТ, проблемно-ориентированная терапия и психодинамическая терапия. Хотя неоднородность большинства сравнений была

**Таблица 3. Сетевой метаанализ: ответов на психотерапевтические методы в сравнении друг с другом и с контрольными условиями**

|                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |     |  |  |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----|--|--|
| CBT                               |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |     |  |  |
| 1,20<br>(0,90–1,61)               | BAT                               |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |     |  |  |
| 0,99<br>(0,75–1,31)               | 0,83<br>(0,57–1,20)               | PST                               |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |     |  |  |
| 1,02<br>(0,76–1,38)               | 0,85<br>(0,58–1,25)               | 1,03<br>(0,70–1,51)               | 3WV                               |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |     |  |  |
| 1,00<br>(0,76–1,31)               | 0,83<br>(0,57–1,22)               | 1,00<br>(0,70–1,44)               | 0,98<br>(0,66–1,45)               | IPT                               |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |     |  |  |
| 0,89<br>(0,62–1,29)               | 0,74<br>(0,47–1,17)               | 0,90<br>(0,58–1,40)               | 0,88<br>(0,55–1,40)               | 0,90<br>(0,58–1,39)               | DYN                               |                                   |                                   |                                   |                                   |     |  |  |
| <b>0,58</b><br><b>(0,45–0,75)</b> | <b>0,49</b><br><b>(0,34–0,70)</b> | <b>0,59</b><br><b>(0,42–0,82)</b> | <b>0,57</b><br><b>(0,39–0,84)</b> | <b>0,59</b><br><b>(0,42–0,83)</b> | <b>0,65</b><br><b>(0,43–0,99)</b> | SUP                               |                                   |                                   |                                   |     |  |  |
| 1,47<br>(0,87–2,49)               | 1,23<br>(0,68–2,20)               | 1,48<br>(0,85–2,60)               | 1,45<br>(0,81–2,60)               | 1,48<br>(0,83–2,63)               | 1,65<br>(0,88–3,10)               | <b>2,52</b><br><b>(1,43–4,45)</b> | LRT                               |                                   |                                   |     |  |  |
| <b>0,43</b><br><b>(0,37–0,50)</b> | <b>0,36</b><br><b>(0,26–0,48)</b> | <b>0,43</b><br><b>(0,33–0,57)</b> | <b>0,42</b><br><b>(0,31–0,58)</b> | <b>0,43</b><br><b>(0,33–0,56)</b> | <b>0,48</b><br><b>(0,33–0,69)</b> | <b>0,73</b><br><b>(0,56–0,96)</b> | <b>0,29</b><br><b>(0,17–0,49)</b> | CAU                               |                                   |     |  |  |
| <b>0,28</b><br><b>(0,24–0,34)</b> | <b>0,24</b><br><b>(0,17–0,32)</b> | <b>0,29</b><br><b>(0,21–0,38)</b> | <b>0,28</b><br><b>(0,21–0,38)</b> | <b>0,28</b><br><b>(0,21–0,39)</b> | <b>0,32</b><br><b>(0,21–0,47)</b> | <b>0,48</b><br><b>(0,36–0,65)</b> | <b>0,19</b><br><b>(0,11–0,32)</b> | <b>0,66</b><br><b>(0,54–0,81)</b> | WL                                |     |  |  |
| <b>0,53</b><br><b>(0,34–0,83)</b> | <b>0,44</b><br><b>(0,26–0,74)</b> | <b>0,53</b><br><b>(0,34–0,85)</b> | <b>0,52</b><br><b>(0,30–0,89)</b> | <b>0,53</b><br><b>(0,32–0,88)</b> | 0,59<br>(0,33–1,05)               | 0,91<br>(0,55–1,50)               | <b>0,36</b><br><b>(0,18–0,71)</b> | 1,24<br>(0,78–1,97)               | <b>1,87</b><br><b>(1,17–3,00)</b> | PLA |  |  |

Значения представляют собой отношения шансов (ORs) с 95% доверительным интервалом. ORs <1 означает, что интервенция, определяющая строку, менее эффективна, чем интервенция, определяющая столбец. Жирным шрифтом выделены существенные различия. CBT – когнитивно-поведенческая терапия, BAT – поведенческая активация, PST – проблемно-ориентированная терапия, 3WV – терапия «третьей волны», IPT – межличностная психотерапия, DYN – психодинамическая терапия, SUP – недирективное поддерживающее консультирование, LRT – терапия биографическим методом, CAU – обычный уход, WL – лист ожидания, PLA – таблетки с плацебо.

**Таблица 4. Сетевой метаанализ: приемлемости психотерапевтических методов в сравнении друг с другом и с контрольными условиями**

|                                   |                                   |                                   |                                   |                     |                                   |                                   |                     |                                   |                                   |     |  |  |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----|--|--|
| CBT                               |                                   |                                   |                                   |                     |                                   |                                   |                     |                                   |                                   |     |  |  |
| 1,07<br>(0,78–1,46)               | BAT                               |                                   |                                   |                     |                                   |                                   |                     |                                   |                                   |     |  |  |
| 1,05<br>(0,79–1,40)               | 0,99<br>(0,66–1,47)               | PST                               |                                   |                     |                                   |                                   |                     |                                   |                                   |     |  |  |
| 0,99<br>(0,69–1,42)               | 0,93<br>(0,59–1,46)               | 0,94<br>(0,61–1,46)               | 3WV                               |                     |                                   |                                   |                     |                                   |                                   |     |  |  |
| 0,92<br>(0,68–1,24)               | 0,86<br>(0,57–1,30)               | 0,87<br>(0,59–1,28)               | 0,93<br>(0,59–1,46)               | IPT                 |                                   |                                   |                     |                                   |                                   |     |  |  |
| 1,38<br>(0,99–1,92)               | 1,29<br>(0,84–1,99)               | 1,31<br>(0,85–2,00)               | 1,39<br>(0,86–2,25)               | 1,50<br>(0,98–2,29) | DYN                               |                                   |                     |                                   |                                   |     |  |  |
| 1,04<br>(0,76–1,42)               | 0,98<br>(0,65–1,47)               | 0,99<br>(0,68–1,44)               | 1,05<br>(0,66–1,67)               | 1,13<br>(0,77–1,68) | 0,76<br>(0,49–1,17)               | SUP                               |                     |                                   |                                   |     |  |  |
| 0,82<br>(0,49–1,39)               | 0,77<br>(0,43–1,40)               | 0,78<br>(0,45–1,36)               | 0,83<br>(0,45–1,53)               | 0,90<br>(0,50–1,61) | 0,60<br>(0,33–1,10)               | 0,79<br>(0,44–1,41)               | LRT                 |                                   |                                   |     |  |  |
| 0,89<br>(0,77–1,03)               | 0,83<br>(0,61–1,13)               | 0,84<br>(0,63–1,13)               | 0,89<br>(0,62–1,30)               | 0,97<br>(0,73–1,28) | <b>0,64</b><br><b>(0,46–0,90)</b> | 0,85<br>(0,62–1,17)               | 1,08<br>(0,64–1,83) | CAU                               |                                   |     |  |  |
| <b>0,67</b><br><b>(0,56–0,80)</b> | <b>0,63</b><br><b>(0,44–0,88)</b> | <b>0,63</b><br><b>(0,47–0,85)</b> | <b>0,67</b><br><b>(0,47–0,96)</b> | 0,73<br>(0,52–1,02) | <b>0,49</b><br><b>(0,33–0,70)</b> | <b>0,64</b><br><b>(0,45–0,90)</b> | 0,81<br>(0,49–1,35) | <b>0,75</b><br><b>(0,60–0,94)</b> | WL                                |     |  |  |
| 1,38<br>(0,84–2,27)               | 1,30<br>(0,73–2,29)               | 1,31<br>(0,75–2,30)               | 1,39<br>(0,76–2,56)               | 1,50<br>(0,86–2,62) | 1,00<br>(0,57–1,76)               | 1,33<br>(0,75–2,36)               | 1,68<br>(0,82–3,43) | 1,56<br>(0,94–2,59)               | <b>2,07</b><br><b>(1,23–3,49)</b> | PLA |  |  |

Значения представляют собой отношения шансов (ORs) с 95% доверительным интервалом. ORs <1 означает, что интервенция, определяющая строку, менее эффективна, чем интервенция, определяющая столбец. Жирным шрифтом выделены существенные различия. CBT – когнитивно-поведенческая терапия, BAT – поведенческая активация, PST – проблемно-ориентированная терапия, 3WV – терапия «третьей волны», IPT – межличностная психотерапия, DYN – психодинамическая терапия, SUP – недирективное поддерживающее консультирование, LRT – терапия биографическим методом, CAU – обычный уход, WL – лист ожидания, PLA – таблетки с плацебо.

низкой, в некоторых сравнениях (особенно с использованием обычного ухода или недирективного поддерживающего консультирования) I<sup>2</sup> был выше 50%.

### Сетевой метаанализ

Основные результаты NMA представлены в Таблицах 3–6. Результаты для ответа на лечение показывают, что все методы лечения более эффективны, чем обычное лечение и список ожидания, с небольшими значимыми различиями между видами лечения. Только недирективное поддерживающее консультирование было менее эффективным, чем все другие методы лечения, с ORs в диапазоне от 0,49 до 0,65. Все методы лечения, за исключением недирективного поддерживающего консультирования и психодинамической терапии, также были более эффективными, чем таблетки,

содержащие плацебо. Результаты для ремиссии и SMD очень похожи на результаты для ответов на лечение. Существенно различаются только результаты для таблеток-плацебо, что, возможно, связано с небольшим количеством подобных исследований.

Приемлемость всех видов терапии (кроме интерперсональной психотерапии и терапии биографическим методом) была значительно ниже, чем в листе ожидания, с ORs в диапазоне от 0,49 до 0,67. Психодинамическая терапия была значимо менее приемлема, чем обычный уход (ORs = 0,64). Не было обнаружено значимых различий в приемлемости любого из методов лечения.

Глобальный тау-квадрат составил 0,19 для ответов на терапию. Модель взаимосвязи между терапевтическим эффектом и дизайном указала на глобальную несогласованность в сети (p для нулевой гипотезы согласованности в се-



**Таблица 5. Сетевой метаанализ: ремиссии при психотерапевтических методах лечения по сравнению друг с другом и с контрольными условиями**

|                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                     |     |  |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-----|--|
| СВТ                               |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                     |     |  |
| 1,14<br>(0,79–1,63)               | BAT                               |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                     |     |  |
| 1,10<br>(0,78–1,56)               | 0,97<br>(0,61–1,54)               | PST                               |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                     |     |  |
| 1,03<br>(0,69–1,54)               | 0,90 (0,55–1,49)                  | 0,93<br>(0,56–1,55)               | 3WV                               |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |                     |     |  |
| 0,88<br>(0,63–1,23)               | 0,78 (0,49–1,24)                  | 0,80<br>(0,51–1,27)               | 0,86<br>(0,52–1,44)               | IPT                               |                                   |                                   |                                   |                                   |                     |     |  |
| 0,74<br>(0,52–1,06)               | 0,65 (0,41–1,05)                  | 0,67<br>(0,42–1,08)               | 0,72<br>(0,43–1,22)               | 0,84<br>(0,53–1,33)               | DYN                               |                                   |                                   |                                   |                     |     |  |
| <b>0,59</b><br><b>(0,42–0,83)</b> | <b>0,52</b><br><b>(0,33–0,82)</b> | <b>0,54</b><br><b>(0,35–0,83)</b> | <b>0,58</b><br><b>(0,35–0,96)</b> | 0,67<br>(0,44–1,02)               | 0,80<br>(0,52–1,23)               | SUP                               |                                   |                                   |                     |     |  |
| 0,71<br>(0,33–1,52)               | 0,63<br>(0,27–1,43)               | 0,65<br>(0,29–1,42)               | 0,69<br>(0,30–1,59)               | 0,81<br>(0,36–1,82)               | 0,96<br>(0,42–2,19)               | 1,20<br>(0,53–2,73)               | LRT                               |                                   |                     |     |  |
| <b>0,35</b><br><b>(0,29–0,43)</b> | <b>0,31</b><br><b>(0,21–0,45)</b> | <b>0,32</b><br><b>(0,22–0,46)</b> | <b>0,34</b><br><b>(0,22–0,53)</b> | <b>0,40</b><br><b>(0,29–0,55)</b> | <b>0,47</b><br><b>(0,33–0,68)</b> | <b>0,60</b><br><b>(0,42–0,82)</b> | 0,49<br>(0,23–1,07)               | CAU                               |                     |     |  |
| <b>0,25</b><br><b>(0,20–0,32)</b> | <b>0,22</b><br><b>(0,15–0,33)</b> | <b>0,23</b><br><b>(0,16–0,33)</b> | <b>0,25</b><br><b>(0,16–0,37)</b> | <b>0,29</b><br><b>(0,15–0,42)</b> | <b>0,34</b><br><b>(0,22–0,52)</b> | <b>0,43</b><br><b>(0,29–0,63)</b> | <b>0,36</b><br><b>(0,17–0,74)</b> | <b>0,72</b><br><b>(0,54–0,96)</b> | WL                  |     |  |
| 0,58<br>(0,33–1,52)               | <b>0,51</b><br><b>(0,27–0,99)</b> | <b>0,53</b><br><b>(0,30–0,93)</b> | 0,57<br>(0,28–1,13)               | 0,66<br>(0,35–1,24)               | 0,78<br>(0,42–1,48)               | 0,98<br>(0,52–1,86)               | 0,82<br>(0,32–2,07)               | 1,65<br>(0,92–2,96)               | 2,30<br>(1,26–4,19) | PLA |  |

Значения представляют собой отношения шансов (ORs) с 95% доверительным интервалом. ORs <1 означает, что интервенция, определяющая строку, менее эффективна, чем интервенция, определяющая столбец. Жирным шрифтом выделены существенные различия. СВТ – когнитивно-поведенческая терапия, BAT – поведенческая активация, PST – проблемно-ориентированная терапия, 3WV – терапия «третьей волны», IPT – межличностная психотерапия, DYN – психодинамическая терапия, SUP – недирективное поддерживающее консультирование, LRT – терапия биографическим методом, CAU – обычный уход, WL – лист ожидания, PLA – таблетки с плацебо.

**Таблица 6: Сетевой метаанализ: стандартизованной разницы средних значений психотерапевтических методов в сравнении друг с другом и с контрольными условиями**

|                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                   |                      |     |  |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-----|--|
| СВТ                                   |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                   |                      |     |  |
| 0,06<br>(-0,15–0,28)                  | BAT                                   |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                   |                      |     |  |
| -0,03<br>(-0,27–0,20)                 | -0,09<br>(-0,39–0,20)                 | PST                                   |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                   |                      |     |  |
| 0,02<br>(-0,21–0,25)                  | -0,04<br>(-0,33–0,25)                 | 0,05<br>(-0,26–0,37)                  | 3WV                                   |                                       |                                       |                                       |                                       |                                   |                      |     |  |
| -0,13<br>(-0,36–0,10)                 | -0,19<br>(-0,49–0,10)                 | -0,10<br>(-0,40–0,21)                 | -0,15<br>(-0,46–0,16)                 | IPT                                   |                                       |                                       |                                       |                                   |                      |     |  |
| -0,17<br>(-0,47–0,13)                 | -0,23<br>(-0,69–0,13)                 | -0,13<br>(-0,50–0,24)                 | -0,19<br>(-0,56–0,18)                 | -0,04<br>(-0,40–0,33)                 | DYN                                   |                                       |                                       |                                   |                      |     |  |
| <b>-0,35</b><br><b>(-0,55– -0,15)</b> | <b>-0,41</b><br><b>(-0,69– -0,13)</b> | <b>-0,32</b><br><b>(-0,60– -0,03)</b> | <b>-0,37</b><br><b>(-0,67– -0,07)</b> | -0,22<br>(-0,49–0,06)                 | -0,18<br>(-0,52–0,15)                 | SUP                                   |                                       |                                   |                      |     |  |
| 0,14<br>(-0,21–0,48)                  | 0,08<br>(-0,32–0,47)                  | 0,17<br>(-0,23–0,57)                  | 0,12<br>(-0,28–0,52)                  | 0,27<br>(-0,13–0,67)                  | 0,30<br>(-0,14–0,75)                  | <b>0,49</b><br><b>(0,10–0,87)</b>     | LRT                                   |                                   |                      |     |  |
| <b>-0,67</b><br><b>(-0,97– -0,56)</b> | <b>-0,73</b><br><b>(-0,95– -0,52)</b> | <b>-0,64</b><br><b>(-0,93– -0,40)</b> | <b>-0,69</b><br><b>(-0,93– -0,45)</b> | <b>-0,54</b><br><b>(-0,76– -0,32)</b> | <b>-0,50</b><br><b>(-0,81– -0,20)</b> | <b>-0,32</b><br><b>(-0,53– -0,11)</b> | <b>-0,81</b><br><b>(-1,15– -0,46)</b> | CAU                               |                      |     |  |
| <b>-0,97</b><br><b>(-1,09– -0,84)</b> | <b>-1,03</b><br><b>(-1,26– -0,80)</b> | <b>-0,93</b><br><b>(-1,17– -0,69)</b> | <b>-0,99</b><br><b>(-1,22– -0,76)</b> | <b>-0,84</b><br><b>(-1,08– -0,59)</b> | <b>-0,80</b><br><b>(-1,12– -0,48)</b> | <b>-0,62</b><br><b>(-0,84– -0,39)</b> | <b>-1,10</b><br><b>(-1,45– -0,76)</b> | <b>0,29</b><br><b>(0,14–0,45)</b> | WL                   |     |  |
| <b>-0,64</b><br><b>(-1,16– -0,11)</b> | <b>-0,70</b><br><b>(-1,25– -0,15)</b> | <b>-0,61</b><br><b>(-1,16– -0,05)</b> | <b>-0,66</b><br><b>(-1,23– -0,09)</b> | -0,51<br>(-1,06–0,05)                 | -0,47<br>(-1,07–0,13)                 | -0,29<br>(-0,85–0,27)                 | -0,78<br>(-1,40– -0,15)               | -0,03<br>(-0,56–0,50)             | 0,33<br>(-0,21–0,86) | PLA |  |

Значения представляют собой стандартизированные средние различия (SMD) с доверительными интервалами 95%. Отрицательные значения указывают на то, что интервенция, определяющая строку, менее эффективна, чем интервенция, определяющая столбец. Жирным шрифтом выделены существенные различия. СВТ – когнитивно-поведенческая терапия, BAT – поведенческая активация, PST – проблемно-ориентированная терапия, 3WV – терапия «третьей волны», IPT – межличностная психотерапия, DYN – психодинамическая терапия, SUP – недирективное поддерживающее консультирование, LRT – терапия биографическим методом, CAU – обычный уход, WL – лист ожидания, PLA – таблетки с плацебо.

ти <0,01). Факторы согласованности были исследованы с использованием специфичного петлевого подхода. Выявлена значимая несогласованность: из 60 петель четыре показали значимую несогласованность.

Из-за глобальной несогласованности в сети мы искали источники влияющих факторов на уровне исследований методом bootstrap<sup>25</sup>. В результате bootstrap оценки 37 проб были признаны значимыми выбросами. После исключения этих выбросов глобальная несогласованность перестала быть значимой (p для нулевой гипотезы согласованности в сети = 0,11; глобальный тау-квадрат: 0,03). Результаты NMA после исключения этих выбросов были аналогичны результатам основного анализа (см. дополнительную информацию).

За исключением некоторых сравнений, в основном связанных с активными интервенциями и списком ожидания (КПТ, поведенческая активация, терапия «третьей волны», интерперсональная психотерапия, психодинамическая терапия и терапия биографическим методом по сравнению со списком ожидания и поведенческой активацией по сравнению с обычным уходом), у которых была умеренная достоверность, все методы были оценены как имеющие низкую или очень низкую достоверность (см. дополнительную информацию).

Результаты SUCRA показаны в Таблице 7 отдельно для ответов на терапию, ремиссии, SMD и приемлемости. Терапия биографическим методом и поведенческая активация



Рисунок 1. Блок-схема включения исследований

**Таблица 7. Ранжирование психотерапевтических методов и условий контроля в соответствии с поверхностью под кумулятивной кривой распределения (surface under the cumulative ranking curve – SUCRA) для ответов на лечение, стандартизованной разницы средних (SMD), ремиссии и приемлемости**

|   | Ответ на терапию | SMD  | Ремиссия | Приемлемость |
|---|------------------|------|----------|--------------|
| Когнитивно-поведенческая терапия              | 64,0             | 72,8 | 75,1     | 48,4         |
| Поведенческая активация                       | 85,2             | 82,1 | 86,3     | 39,1         |
| Проблемно-ориентированная терапия             | 62,9             | 67,2 | 83,5     | 40,8         |
| Терапия «третьей волны»                       | 66,5             | 75,7 | 76,3     | 51,1         |
| Интерперсональная психотерапия                | 64,6             | 52,0 | 62,3     | 62,1         |
| Психодинамическая терапия                     | 52,8             | 49,2 | 46,3     | 10,0         |
| Недирективное поддерживающее консультирование | 26,6             | 30,8 | 30,5     | 42,3         |
| Терапия биографическим методом                | 93,1             | 87,1 | 46,5     | 72,5         |
| Обычный уход                                  | 12,0             | 14,5 | 10,7     | 71,8         |
| Лист ожидания                                 | 0,0              | 1,10 | 0,2      | 97,2         |
| Таблетки с плацебо                            | 22,3             | 17,4 | 32,2     | 14,6         |

получили наивысшие оценки по ответам на терапию и SMD; поведенческая активация и проблемно-ориентированная терапия получили высшие оценки по ремиссии; в то время как недирективное поддерживающее консультирование и психодинамическая терапия имели самые низкие

оценки по ответу на лечение, ремиссии и SMD. Психодинамическая терапия показала самые низкие баллы по приемлемости, в то время как психотерапия биографическим методом и интерперсональная психотерапия – самые высокие.

### Анализ чувствительности и метарегрессии

В анализе чувствительности, в который были включены только исследования с низким риском систематической ошибки, были обнаружены результаты, сопоставимые с результатами основного анализа. Только различия между недирективным поддерживающим консультированием и большинством других методов лечения перестали быть значимыми, а недирективное поддерживающее консультирование уже не было значительно лучше, чем обычный уход и лист ожидания. Другой анализ чувствительности не показал существенных отличий от результатов основного анализа.

В метарегрессионном анализе только пять предикторов оказались статистически значимыми (диагностированное депрессивное расстройство для КПТ по сравнению с интерперсональной психотерапией и КПТ по сравнению с листом ожидания; количество сеансов КПТ по сравнению с поведенческой активацией; западные и незападные страны для КПТ по сравнению с обычным уходом; и риск предвзятости в отношении КПТ по сравнению с поведенческой активацией) (см. дополнительную информацию). Из-за их корреляционной природы и большого количества проведенных анализов эти результаты следует интерпретировать с осторожностью.

В метарегрессионном анализе для оценки влияния эффектов небольших исследований общие результаты были сопоставимы с результатами основного анализа.

**Таблица 8. Долгосрочная реакция на психотерапию, сравнение методов друг с другом и с контрольными условиями**

| CBT                               | BAT                               |  | PST |                                   | 3WV                 |  | IPT |                                   | DYN                               |                     | SUP |  | LRT                 |                     | CAU |  | WL |  |  |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--|-----|-----------------------------------|---------------------|--|-----|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-----|--|---------------------|---------------------|-----|--|----|--|--|
| 0,97<br>(0,62–1,52)               |                                   |  |     |                                   |                     |  |     |                                   |                                   |                     |     |  |                     |                     |     |  |    |  |  |
| <b>1,69</b><br><b>(1,08–2,66)</b> | 1,75<br>(0,97–3,14)               |  |     |                                   |                     |  |     |                                   |                                   |                     |     |  |                     |                     |     |  |    |  |  |
| 0,77<br>(0,46–1,30)               | 0,80<br>(0,43–1,49)               |  |     | <b>0,46</b><br><b>(0,23–0,90)</b> |                     |  |     |                                   |                                   |                     |     |  |                     |                     |     |  |    |  |  |
| 1,35<br>(0,92–1,99)               | 1,40<br>(0,78–2,49)               |  |     | 0,80<br>(0,45–1,41)               | 1,75<br>(0,93–3,31) |  |     |                                   |                                   |                     |     |  |                     |                     |     |  |    |  |  |
| 1,02<br>(0,63–1,66)               | 1,05<br>(0,55–2,02)               |  |     | 0,60<br>(0,32–1,14)               | 1,32<br>(0,65–2,67) |  |     | 0,75<br>(0,41–1,38)               |                                   |                     |     |  |                     |                     |     |  |    |  |  |
| 0,78<br>(0,56–1,09)               | 0,81<br>(0,46–1,40)               |  |     | <b>0,46</b><br><b>(0,27–0,79)</b> | 1,01<br>(0,55–1,86) |  |     | <b>0,58</b><br><b>(0,36–0,94)</b> | 0,76<br>(0,44–1,33)               |                     |     |  |                     |                     |     |  |    |  |  |
| 0,90<br>(0,19–4,33)               | 0,93<br>(0,18–4,75)               |  |     | 0,53<br>(0,10–2,71)               | 1,16<br>(0,22–6,05) |  |     | 0,67<br>(0,13–3,33)               | 0,88<br>(0,17–4,52)               | 1,15<br>(0,24–5,48) |     |  |                     |                     |     |  |    |  |  |
| <b>0,59</b><br><b>(0,50–0,70)</b> | <b>0,61</b><br><b>(0,39–0,96)</b> |  |     | <b>0,35</b><br><b>(0,23–0,53)</b> | 0,76<br>(0,45–1,29) |  |     | <b>0,43</b><br><b>(0,30–0,63)</b> | <b>0,58</b><br><b>(0,36–0,93)</b> | 0,75<br>(0,54–1,06) |     |  | 0,65<br>(0,14–3,15) |                     |     |  |    |  |  |
| <b>0,49</b><br><b>(0,29–0,83)</b> | 0,51<br>(0,26–1,01)               |  |     | <b>0,29</b><br><b>(0,15–0,58)</b> | 0,63<br>(0,31–1,29) |  |     | <b>0,36</b><br><b>(0,19–0,69)</b> | <b>0,48</b><br><b>(0,24–0,98)</b> | 0,63<br>(0,34–1,16) |     |  | 0,55<br>(0,11–2,69) | 0,84<br>(0,48–1,44) |     |  |    |  |  |

Значения представляют собой отношения шансов (ORs) с 95% доверительным интервалом. ORs <1 означает, что интервенция, определяющая строку, менее эффективна, чем интервенция, определяющая столбец. Жирным шрифтом выделены значимые различия. CBT – когнитивно-поведенческая терапия, BAT – поведенческая активация, PST – проблемно-ориентированная терапия, 3WV – терапия «третьей волны», IPT – интерперсональная терапия, DYN – психодинамическая терапия, SUP – недирективное поддерживающее консультирование, LRT – терапия биографическим методом, CAU – обычный уход, WL – лист ожидания, PLA – таблетки с плацебо.

## Долгосрочные эффекты

Был проведен NMA с 90 исследованиями, в которых сообщалось об ответе на лечение через 12 (±6) месяцев после рандомизации (см. Таблицу 7). Результаты показали, что КПТ, поведенческая активация, проблемно-ориентированная, интерперсональная психотерапия и психодинамическая терапия имели значимые эффекты по сравнению с обычным уходом при последующем наблюдении. Те же методы лечения, за исключением поведенческой активации, также имели значимый эффект по сравнению с листом ожидания. Проблемно-ориентированная терапия была значительно более эффективной, чем КПТ, терапия «третьей волны» и недирективное поддерживающее консультирование при последующем наблюдении. Интерперсональная психотерапия также была значимо более эффективной, чем недирективное поддерживающее консультирование при последующем наблюдении.

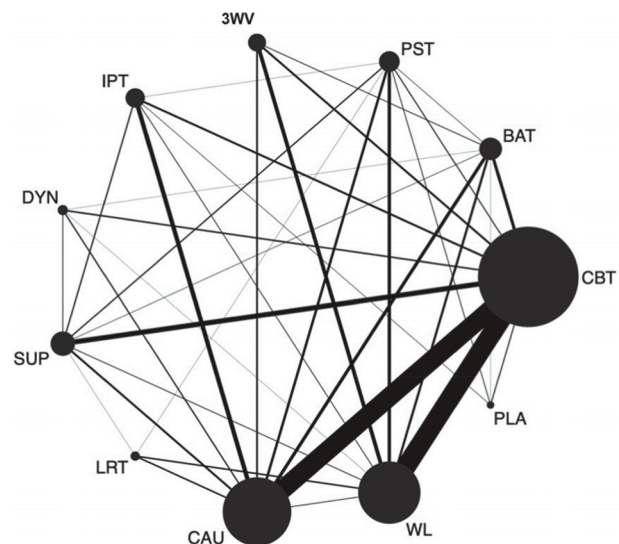
Только в девяти исследованиях сообщалось о результатах более чем через 18 месяцев после рандомизации. Из-за небольшого количества исследований и разных периодов анализирующихся в этих исследованиях анализа с ними не проводилось.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В этом NMA сравнились эффекты восьми наиболее распространенных типов психотерапии депрессии друг с другом и с основными контрольными условиями в 331 контролируемом исследовании. Было обнаружено, что все методы лечения имели значимый эффект по сравнению с обычным уходом и контрольными условиями в виде листа ожидания. Эффекты терапии существенно не отличались друг от друга, за исключением недирективного поддерживающего консультирования, которое было менее эффективным, чем все другие виды терапии. Эти результаты были широко подтверждены в серии анализов чувствительности.

Эти результаты согласуются с предыдущими метааналитическими исследованиями психотерапии депрессии<sup>7,10</sup>. Однако, в отличие от предыдущих метаанализов, было включено значительное количество исследований с низким риском систематической ошибки, которые в целом подтвердили основные результаты этого NMA.

Недирективное поддерживающее консультирование было менее эффективным, чем другие методы лечения, но эти



**Рис. 2. График сети ответов на терапию.** 3WV – терапия «третьей волны», BAT – поведенческая активация, CAU – обычный уход, CBT – когнитивно-поведенческая терапия, DYN – психодинамическая терапия, IPT – интерперсональная психотерапия, LRT – терапия биографическим методом, PLA – таблетки с плацебо, PST – проблемно-ориентированная терапия, SUP – недирективное поддерживающее консультирование, WL – лист ожидания

результаты переставали быть значимыми, когда в анализ включили только исследования с низким риском систематической ошибки. Это соответствует предыдущей метааналитической работе<sup>26</sup>. Однако эти результаты могут быть связаны с тем фактом, что во многих исследованиях консультирование использовалось как контрольное условие, и терапевты, возможно, не обеспечивали оптимального лечения.

Терапия биографическим методом не была включена в предыдущие метаанализы, потому что количество исследований было слишком маленьким. Эта психотерапия в основном применяется у пожилых людей, но она также успешно применяется у онкологических больных<sup>27,28</sup> и вполне может быть использована в других группах населения без соматических медицинских расстройств. Из-за небольшого количества исследований и низкого качества большинства из них явно необходимы дополнительные исследования.

Однако терапию биографическим методом можно считать многообещающей интервенцией, которая, вероятно, эффективна при депрессии.

В целом результаты этого NMA предполагают, что все изученные психотерапевтические методы, за исключением недирективного поддерживающего консультирования, являются эффективными и могут использоваться в повседневной медицинской помощи. Тот факт, что все психотерапевтические методы могут быть эффективными, означает, что при выборе терапии предпочтения пациента могут играть основную роль. Специалистам в области психического здоровья необходимо облегчить доступ к основанной на доказательствах обновленной информации об эффектах терапевтических интервенций и более активно вовлекать психотерапию в повседневную клиническую практику пациентов с депрессией, уделяя особое внимание тщательному управлению ожиданиями: признанию риска и выявлению потенциальных последствий<sup>29</sup>. Не исключено, что более подробная характеристика каждого пациента с диагнозом депрессия может привести к более точному соответствию между отдельными пациентами и индивидуальной психотерапией<sup>30</sup>.

Одним из важных выводов этого исследования является то, что некоторые психотерапевтические методы имеют, кроме того, значимый эффект при последующем наблюдении через год, включая КПТ, поведенческую активацию, проблемно-ориентированную терапию, интерперсональную психотерапию и психодинамическую терапию. Также обнаружено, что проблемно-ориентированная терапия может быть несколько более эффективной, чем некоторые другие методы лечения при последующем наблюдении, хотя к этому следует относиться с осторожностью из-за относительно небольшого количества исследований и значительного риска систематической ошибки в большинстве исследований. Для клиницистов и пациентов важно, чтобы терапия действовала значительно дольше, чем длится терапия.

В недавнем NMA, опубликованном в этом журнале<sup>31</sup>, комбинированная психотерапия и фармакотерапия были более эффективны, чем любой из методов по отдельности, в достижении ответа на терапию, в том числе при хронической и резистентной к фармакотерапии депрессии. Комбинированное лечение и изолированная психотерапия также были более приемлемыми, чем фармакотерапия. Таким образом, комбинированное лечение представляется лучшим выбором для пациентов с депрессией средней и тяжелой степени.

Это исследование имеет несколько важных сильных сторон, но также и некоторые ограничения. Одна из сильных сторон – большое количество исследований (N=331), которые были включены. Это самый крупный NMA, когда-либо проводившийся в области психотерапии депрессии. Хотя большинство исследований было сосредоточено на когнитивно-поведенческой терапии, обычном уходе и листе ожидания, у нас имеется достаточно исследований, в которых сравниваются друг с другом другие методы лечения и контрольные условия. Одним из важных ограничений является то, что доля исследований с низким риском систематической ошибки все еще относительно небольшая (30,8%), хотя это достаточно для проведения анализа чувствительности. Еще одно важное ограничение заключается в том, что мы обнаружили некоторые расхождения между прямыми и косвенными доказательствами, и только после исключения резко отличающихся значений прямые и косвенные доказательства указывали в одном направлении. Последним ограничением является то, что только в относительно небольшом количестве испытаний сообщалось о долгосрочных результатах, что делает эти эффекты неопределенными.

Несмотря на эти ограничения, можно сделать вывод, что наиболее важные виды психотерапии, включая КПТ, поведенческую активацию, проблемно-ориентированную терапию, терапию «третьей волны», интерперсональную психотерапию, психодинамическую терапию и терапию биографическим методом, могут быть эффективными и приемлемыми методами лечения депрессии у взрослых без существенных различий между ними.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Дополнительная информация об исследовании доступна по адресу <https://osf.io/7rmgj/>.

#### Библиография

1. Steel Z, Marnane C, Iranpour C et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol* 2014;43:476-93.
2. Bloom DE, Cafiero E, Jané-Llopis E et al. The global economic burden of noncommunicable diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011.
3. Hu TW. Perspectives: an international review of the national cost estimates of mental illness, 1990-2003. *J Ment Health Policy Econ* 2006;9:3-13.
4. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211-59.
5. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J et al. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *Am J Psychiatry* 2014;171:453-62.
6. 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 meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357-66.
7. Barth J, Munder T, Gerger H et al. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for depressed patients: a network meta-analysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001454.
8. Cuijpers P, Berking M, Andersson G et al. A meta-analysis of cognitive behavior therapy for adult depression, alone and in comparison to other treatments. *Can J Psychiatry* 2013;58:376-85.
9. Cuijpers P, Karyotaki E, de Wit L et al. The effects of fifteen evidence-supported therapies for adult depression: a meta-analytic review. *Psychother Res* 2020;30:279-93.
10. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G et al. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:909-22.
11. Cuijpers P. Are all psychotherapies equally effective in the treatment of adult depression? The lack of statistical power of comparative outcome studies. *Evid Based Ment Health* 2016;19:39-42.
12. Cuijpers P, Karyotaki E, Ciharova M. A meta-analytic database of randomised trials on psychotherapies for depression. [www.osf.io/825c6](https://www.osf.io/825c6).
13. Cuijpers P, Clignet F, van Meijel B et al. Psychological treatment of depression in inpatients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2011;31:353-60.
14. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. Individual, group, telephone, self-help and internet-based cognitive behavior therapy for adult depression; a network meta-analysis of delivery methods. *JAMA Psychiatry* 2019;76:700-7.
15. 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.
16. Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C et al. Imputing response rates from means and standard deviations in meta-analyses. *Psychopharmacology* 2005;20:49-52.
17. Orsini N, Bottai M, Higgins J et al. Heterogi: Stata module to quantify heterogeneity in a meta-analysis. Boston: Statistical Software Components, 2006.
18. Egger M, Smith GD, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629.
19. Hutton B, Wolfe D, Moher D et al. Reporting guidance considerations from a statistical perspective: overview of tools to enhance the rigour of reporting of randomised trials and systematic reviews. *Evid Based Ment Health* 2017;20:46-52.



20. Chaimani A, Higgins JP, Mavridis D et al. Graphical tools for network metaanalysis in STATA. *PLoS One* 2013;8:e76654.
21. 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.
22. Turner RM, Davey J, Clarke MJ et al. Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Int J Epidemiol* 2012;41:818-27.
23. Rhodes KM, Turner RM, Higgins JP. Predictive distributions were developed for the extent of heterogeneity in meta-analyses of continuous outcome data. *J Clin Epidemiol* 2015;68:52-60. 2
24. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T et al. CINeMA: an approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med* 2020;17:1-19. *World Psychiatry* 20:2 – June 2021 293
25. Noma H, Goshio M, Ishii R et al. Outlier detection and influence diagnostics in network meta-analysis. *Res Synth Meth* 2020;11:891-902.
26. Cuijpers P, Driessen E, Hollon SD et al. The efficacy of non-directive supportive therapy for adult depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2012;32:280-91.
27. Kleijn G, Lissenberg-Witte BI, Bohlmeijer ET et al. The efficacy of Life Review Therapy combined with Memory Specificity Training (LRT-MST) targeting cancer patients in palliative care: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2018;13:e0197277.
28. Zhang X, Xiao H, Chen Y. Effects of life review on mental health and well-being among cancer patients: a systematic review. *Int J Nurs Stud* 2017;74:138-48.
29. Tomlinson A, Boaden K, Cipriani A. Withdrawal, dependence and adverse events of antidepressants: lessons from patients and data. *Evid Based Ment Health* 2019;22:137-8.
30. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. The clinical characterization of the adult patients with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.
31. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry* 2020;19:92-107.

DOI:10.1002/wps.20860

# Объяснение исчезающей наследуемости психических расстройств

Owen MJ, Williams NM. Explaining the missing heritability of psychiatric disorders. *World Psychiatry*. 2021;20(2):294-295. doi:10.1002/wps.20870

Данные популяционных исследований семей, близнецов и приемных детей показывают, что психические расстройства по большей части наследуемы. Наследуемость обычно выражается как пропорция дисперсии к аддитивным генетическим факторам (наследуемость в узком смысле:  $h^2$ ). Коэффициент  $h^2$  для шизофрении, синдрома дефицита внимания/гиперактивности, расстройства аутистического спектра и биполярного расстройства  $>0,66$  и также значим для ряда других психических состояний<sup>1</sup>.

Эти данные показали необходимость применения более сложных геномных методов: полногеномного исследования ассоциаций (GWAS) и методов секвенирования нового поколения, с помощью которых было выявлено большое количество генетических факторов риска для ряда психиатрических состояний<sup>2</sup>. Эти исследования показали, что многие психические расстройства имеют полигенную природу, и основной компонент наследуемости, зарегистрированный до настоящего времени, исходит из общих аллелей (популяционная частота  $>0,01$ ), обнаруженных в GWAS.

Подобные результаты вдохновляют и создают эмпирическую платформу, на которой могут быть построены будущие исследования более точной психиатрии<sup>2</sup>, однако расчет  $h^2$  для генетических вариантов в GWAS всегда значительно ниже, чем  $h^2$  популяционных исследований (семей, близнецов и приемных детей). Этот недостаток не специфичен для исследования психических расстройств; он также наблюдается для других полигенных заболеваний и признаков, и называется «исчезающая наследуемость».

Для объяснения исчезающей наследуемости было предложено три гипотезы<sup>3,4</sup>. Во-первых, возможно, расчеты  $h^2$  в популяционных исследованиях были завышены из-за вмешивающихся факторов, например общей среды и окружения. Во-вторых, расчеты  $h^2$  в геномных исследованиях могут быть искажены, поскольку они не учитывают неаддитивные генетические эффекты: доминантность и эпистаз. Наконец, многие аллели риска могли быть не идентифицированы GWAS из-за того, что их эффекты слишком малы или слишком редки.

Все гипотезы остаются актуальными, однако последняя получила подтверждение в недавних исследованиях полигенных признаков и заболеваний, предполагающих, что многие причинные варианты остаются неидентифицированными. Чтобы лучше разобраться в этом, требуется краткое объяснение принципов GWAS. GWAS включает генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые распространены в популяции (обычно от 500 тыс. до 1 млн SNP с популяционной частотой  $>5\%$ ). Распространенные SNP обычно коррелируют с соседними – явление неравновесного сцепления генов (linkage disequilibrium, LD) – и генотипы дополнительных SNP можно обнаружить с помощью статистического процесса «импутации» (imputation). В результате увеличивается количество SNP, доступных для GWAS (обычно  $>10$  миллионов SNP с частотой популяции  $>1\%$ ). При поиске ассоциаций в GWAS, исследователям необходимо скорректировать большое количество статистических тестов, взяв наиболее жесткий порог статистической значимости (известный как полногеномная значимость). Таким образом, количество ложноположительных результатов значительно уменьшается, но многие реальные ассоциации в итоге не учитываются.

Ранние исследования, выявившие исчезающую наследуемость, были сосредоточены только на тех SNP, которые имели полногеномную значимость. Последующие исследования показали, что более точные и крупные расчеты  $h^2$  можно получить, рассматривая все доступные SNP: импутированные и генотипированные напрямую, используя данные из эталонных образцов, прошедших полногеномное секвенирование (whole-genome sequencing, WGS), для лучшей импутации редких вариантов.

При применении данных подходов доля  $h^2$  увеличивается до одной-двух третей от ожидаемого значения для полигенных признаков и заболеваний<sup>4</sup>,  $h^2$  для шизофрении, биполярного расстройства и аутизма составляет 0,23, 0,25 и 0,17 соответственно<sup>5</sup>. Это указывает на то, что часть исчезающей наследуемости обусловлена SNP, которые находились ниже порога полногеномной значимости, и недостаточно коррелированными с распространенными SNP для точной импутации. Ожидается, что повышение мощности GWAS за счет увеличения числа распространенных SNP и размера выборки, приведет к появлению гораздо большего числа вариантов риска с малым эффектом, удовлетворяющим полногеномному значению, и улучшит расчеты наследуемости<sup>4</sup>.

Однако способность используемых в GWAS распространенных SNP учитывать эффекты вариантов, с которыми они слабо коррелируют (низкое LD), ограничена. Применение секвенирования экзома и WGS для когорт комплексных заболеваний подтвердило наличие большого количества редких генетических вариантов (с популяционной частотой  $<1\%$ ) в геноме человека. Важно отметить, что они плохо коррелируют через LD с распространенными SNP и, следовательно, не точно импугируются в GWAS.

Недавняя работа с применением WGS к большой когорте людей<sup>6</sup> показала, что результаты оценки наследуемости для роста и индекса массы тела, полученные с использованием редких и распространенных вариантов, намного ближе к полученным в популяционных исследованиях. Причем основной вклад в увеличение наследуемости вносят SNP, которые невозможно точно рассчитать по GWAS.

Как известно, многие психические расстройства подвергаются большему негативному отбору, чем рост и индекс массы тела, что предполагает больший вклад редких аллелей риска. Поэтому вполне вероятно, что редкие генетические варианты могут иметь особое значение в генетике психических расстройств, и будущие исследования WGS на больших выборках окажутся плодотворными.

Крупномасштабные исследования WGS в психиатрии, вероятно, смогут многое рассказать о генетической архитектуре и биологии психических расстройств, и предоставить более совершенные инструменты прогнозирования. Короткоконцевое прочтение (Short-read sequencing, SRS), основанное на компиляции прочтений сегментов менее чем из 150 пар оснований, в настоящее время является наиболее широко используемым подходом к WGS из-за низкой стоимости и высокой пропускной способности. Он особенно эффективен при идентификации редких однонуклеотидных вариантов и небольших вставок/делеций<sup>7</sup>. Недавно стали применяться надежные подходы для обнаружения структурных изменений: дупликации, делеции, инверсии и изменений более крупных участков ДНК (обычно длиной более 50-100 оснований), которые могут иметь отношение к развитию психических расстройств<sup>8</sup>.

SRS, несомненно, будет все больше применяться в психиатрической геномике в ближайшие годы, однако у него есть ограничения, связанные с тем, что технология сборки (или картирования) прочтенного генома базируется на выравнивании прочтений на референс и объединении их в длинные подпоследовательности. Это означает, что существуют участки генома, которые трудно или невозможно прочитать, например те, что содержат большие структурные варианты, повторяющиеся последовательности, много гуанин-цитозиновых участков или последовательности с множеством гомологичных элементов в геноме. Иногда их называют «темным геномом» («dark genome»).

В настоящее время разработан ряд платформ для длинноконцевого прочтения (long-read sequencing, LRS), которые позволяют анализировать сегменты генома человека размером до 200 тысяч пар оснований. Они способны пролить свет на «темной геном». Новые исследования с использованием LRS выявляют более крупные, более опасные структурные варианты и долго повторяющиеся элементы<sup>7,9</sup>, которые являются вариантами-кандидатами психических расстройств.

Психиатрическая геномика находится в стадии разработки. GWAS успешно применялся для определения роли многочисленных распространенных вариантов, но недавняя работа по исчезающей наследуемости предполагает необходимость сосредоточиться на редких вариантах. Можно ожидать, что в последующие годы исследования, основанные на технологиях SRS и LRS, сделают это.

Полное описание генетической архитектуры психических расстройств, вероятно, улучшит прогнозирование полигенного риска как для скрининга, так и для стратификации, позволит лучше понять биологические механизмы, лежащие в основе заболеваний, и расширит круг фармацевтических мишеней<sup>2</sup>.

### Michael J. Owen, Nigel M. Williams

MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Division of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, Cardiff University, Cardiff UK

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

Редактура: к.м.н. Руженкова В.В. (Белгород)

### Библиография

1. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Nat Rev Genet 2012;13:537-51.
2. Rees E, Owen MJ. Genome Med 2020;12:43.
3. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ et al. Nature 2009;461:747-53.
4. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q et al. Am J Hum Genet 2017;101:5-22.
5. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Nat Genet 2013;45:984-94.
6. Wainschein P, Jain D, Yengo L et al. bioRxiv 2019;588020.
7. Chaisson MJP, Sanders AD, Zhao X et al. Nat Commun 2019;10:1784.
8. Collins R, Brand H, Karczewski K et al. bioRxiv 2019;578674.
9. Beyter D, Ingimundardottir H, Eggertsson H et al. Nature 2020;581:444-51.

DOI:10.1002/wps.20870

## К вопросу о системном подходе понимания роли симпатической нервной системы при депрессии

Fisher AJ, Song J, Soyster PD. Toward a systems-based approach to understanding the role of the sympathetic nervous system in depression. *World Psychiatry*. 2021;20(2):295-296. doi:10.1002/wps.20872

Симпатическая нервная система (СНС) играет важнейшую роль в прототипической реакции на стресс. Стресс, стрессовые факторы и реакция на стресс являются центральными темами в большинстве известных теорий развития и поддержания депрессивных состояний. Тем не менее, СНС редко оказывается в фокусе исследовательского интереса при изучении депрессии. Мы предлагаем динамический системный подход, в рамках которого чувствительность к стрессу, опосредованная СНС, рассматривается с точки зрения регуляции. Мы считаем, что данная концептуализация позволяет приблизиться к пониманию роли СНС в патогенезе депрессии – в качестве изменяющейся во времени и зависящей от контекста регуляторной системы.

Интерес к СНС при депрессии не нов. В попытке определить роль СНС при депрессии использовано множество методов и маркеров, включая такие показатели, как частота сердечных сокращений, изменения кожной проводимости, а также концентрации альфа-амилазы в слюне или показатели катехоламинов в моче и сыворотке крови. Однако показатели тонического повышения возбуждения СНС при депрессии противоречивы и неоднозначны<sup>1</sup>.

Мы предполагаем три причины этой неясности. Во-первых, поскольку СНС включена в большинство регуляторных систем, анализ абсолютных показателей должен быть дополнен, если не полностью исключен в пользу системного подхода, который учитывал бы динамические взаимосвязи между компонентами системы. Во-вторых, хотя временная динамика стрессовой реакции является надежно доказанной<sup>2</sup>, однако результаты работы СНС быстропроходящие и эфемерные (например, в сравнении с изменением

глюкокортикоидов). Соответственно, представляется целесообразным рассматривать изменения СНС с учетом временного фактора. И в-третьих, необходимо делать поправки на индивидуальные (личностные) различия регуляции динамики и амплитуд когнитивных, аффективных и физиологических показателей, выделяя дискретные подгруппы пациентов.

Когнитивные теории депрессии указывают на важность депрессогенных схем – внутренних представлений о себе, о других и о мире, которые усиливают и искажают восприятие неоднозначных стимулов<sup>3</sup>. Наличие таких схем может увеличить вероятность оценки стимула как угрозы (например, восприятие внешних стрессовых факторов) и возникновения негативных эмоциональных реакций. Высказано предположение, что авersive активация вследствие негативных эмоций усиливает память о негативных событиях<sup>2</sup> и обеспечивает эмпирическую обратную связь, которая поддерживает и усиливает первоначальную оценку угрозы<sup>3</sup>. Таким образом, люди с депрессией могут быть более восприимчивы к внешним стрессовым факторам, вызывающим негативные эмоции, которые усиливают оценку стимула как угрожающего и способствуют запечатлению опыта в памяти.

Неотъемлемой частью цикла положительной обратной связи, включающего восприятие, оценку и активацию, является физиологическая стрессовая реакция в ответ на воспринимаемые стрессовые факторы. Она выполняет адаптивную функцию для мобилизации энергии, стимуляции иммунной системы и повышения тонуса сердечно-сосудистой системы за счет сужения сосудов и увеличения частоты сердечных сокращений и сократительной способности

миокарда. Реакция на стресс состоит из координированных действий гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН), СНС и парасимпатической нервной системы (ПНС).

По сравнению с СНС ось ГГН и ПНС при депрессии изучены значительно лучше. В исследованиях найдены доказательства дисфункции оси ГГН<sup>4</sup> и снижения вариабельности сердечного ритма<sup>1,5</sup> у пациентов с депрессией. Тем не менее противоречивые и отрицательные результаты также часто встречаются. Мы предполагаем, что противоречивые выводы могут быть следствием изолированного изучения компонентов системы вместо целостного подхода. Например, ось ГГН может играть разрешающую или подавляющую роль для величины стрессовой реактивности СНС<sup>2</sup>. Поскольку симпатическая реакция способна запускать и определять функционирование оси ГГН, определение базового уровня доступного кортизола *in situ* в моменты эмоционального напряжения может помочь лучше откалибровать измерения реактивности СНС у лиц с дисфорией.

Более того, продемонстрировано, что доктрина обоюдного антагонизма между ПНС и СНС – представление о том, что большая активность одной системы обязательно означает меньшую активность другой – не универсально<sup>6</sup>. Этот вывод говорит о том, что две системы могут действовать согласованно и взаимодействовать, и их следует измерять и моделировать как отдельные и независимые дименсии. Системный подход к реакции на стресс может помочь определить и измерить отдельные компоненты.

Однако остаются методологические проблемы, связанные с измерением и синхронизацией различных компонентов системы. Каскад гормональных воздействий оси ГГН хорошо описан: пиковые эффекты наблюдаются примерно через 20 мин после воздействия стрессового фактора<sup>2</sup>. Между тем эффекты ПНС, такие как снижение вагусной активности, могут осуществляться в диапазоне от миллисекунд до секунд, а эффекты СНС обычно проявляются в диапазоне от секунд до минут. Мы предлагаем проводить исследования вегетативного функционирования у людей с помощью анализа временных рядов электрофизиологических измерений.

Общие входные данные, такие как респираторная синусовая аритмия, период предызгнания и частота сердечных сокращений, могут быть объединены в периоды от 30 секунд. Таким образом, сбор данных в течение часа может дать временные ряды из 120 наблюдений. Анализ временных рядов, например с помощью векторной авторегрессии и сетевого анализа, способен моделировать отношения между компонентами системы. Более того, существуют амбулаторные технологии, позволяющие исследователям фиксировать функционирование автономной нервной системы в эмоционально значимых сценариях повседневной жизни человека.

Учет таких показателей требует использования оборудования академического уровня и правильного размещения электродов. Однако инновации в мобильной оценке показателей слюны позволяют выполнять амбулаторные измерения маркеров СНС, в частности альфа-амилазы в слюне. Кроме того, можно предположить внедрение системы измерения катехоламинов в капиллярной крови, аналогичной системам мониторинга глюкозы крови. Было показано, что надежные измерения катехоламинов могут быть получены из всего лишь 100 мкл капиллярной крови<sup>7</sup>.

Понимание роли СНС для лечения депрессии может иметь важное значение для психологического и физиче-

ского здоровья пациентов. Как было отмечено выше, показано, что у лиц с депрессией парасимпатическая регуляция сердца значительно снижена, а депрессия долгое время ассоциировалась с повышением частоты ишемической болезни сердца<sup>1,5</sup>. Хотя доказательства симпатического преобладания у пациентов с депрессией неоднозначны, есть некоторые доказательства того, что антидепрессанты могут влиять на этот баланс<sup>8</sup>. Следует отметить, что одно исследование показало, что когнитивно-поведенческая терапия увеличивает вариабельность сердечного ритма<sup>9</sup>. Очевидно, что требуются дополнительные исследования, чтобы понять влияние психотерапии и антидепрессантов на СНС и симпатический кардиологический контроль.

Наконец, мы с самого начала отметили возможность существования гетерогенных субпопуляций среди пациентов с депрессией, у некоторых из которых может наблюдаться повышение симпатического возбуждения, а у некоторых – нет. Отсюда следует, что возможны более сложные индивидуальные различия в калибровке стрессовой реакции с учетом когнитивных, аффективных и физиологических компонентов системы.

С этой точки зрения СНС может играть главную роль в возникновении феноменологических и физиологических последствий у некоторых людей. Например, во время преобразования когнитивно-эмоциональных стимулов в физиологические реакции фактор адренергического усиления может способствовать преобразованию умеренных сигналов в более сильные реакции. В контексте временных рядов возможно тестирование конкурирующих направленных моделей возбуждения СНС, субъективного аффекта и когнитивной оценки. Более того, такие оценки могут проводиться на индивидуальной основе.

СНС играет калибровочную роль, оказывая влияние в ответ на изменение внешних факторов и эмоциональных состояний. Возможно, более полезным будет изучение не средних групповых различий, а этих динамических, изменяющихся во времени взаимоотношений с другими системами, задействованных в ответе на стресс.

**Aaron J. Fisher, Jiyoung Song, Peter D. Soyster**

University of California, Berkeley, CA, USA

Перевод: к.м.н. Павлова-Воинкова (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Захарова Н.В. (Москва)

#### Библиография

1. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. *Psychosom Med* 2005;67:S29-33.
2. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. *Endocrine Rev* 2000;21:55-89.
3. Disner SG, Beevers CG, Haigh EA et al. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:467-77.
4. Keller J, Gomez R, Williams G et al. *Mol Psychiatry* 2017;22:527-36.
5. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA et al. *Biol Psychiatry* 2010;67:1067-74.
6. Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. *Psychol Rev* 1991;98:459.
7. Baumgartner H, Ritsch R, Luz O et al. *Pediatr Res* 1992;31:579-82.
8. Koschke M, Boettger MK, Schulz S et al. *Psychosom Med* 2009;71:852-60.
9. Carney RM, Freedland KE, Stein PK et al. *Psychosom Med* 2000;62:639-47.

DOI:10.1002/wps.20872



# Кардиовагальный тонус: нейрофизиологический механизм снижения чувства опасности и стимуляция социального поведения у млекопитающих

Porges S. Cardiac vagal tone: a neurophysiological mechanism that evolved in mammals to dampen threat reactions and promote sociality. *World Psychiatry*. 2021;20(2):296-298. doi:10.1002/wps.20871

Эволюционный путь от рептилий, преимущественно асоциальных, к социальным млекопитающим сопровождался, среди прочего, реорганизацией вегетативной нервной системы, в том числе значительными структурными и функциональными изменениями блуждающего нерва. За счет этих изменений организм млекопитающего способен подавлять защитные реакции, чтобы воспринимать и демонстрировать социальное поведение. Результатом этого перехода является вегетативная нервная система со способностями к самоуспокоению, социальному взаимодействию с другими и смягчению реакций на угрозы с помощью социальных сигналов.

Для млекопитающих, чье выживание зависит от их способности сотрудничать, связываться и совместно взаимодействовать, древние защитные программы, зависящие от симпатической активации, поддерживающей поведение борьбы/бегства, и активация блуждающего нерва, поддерживающая симуляцию смерти, должны были быть обузданы и перепрофилированы. В результате произошла реорганизация соответствующей области ствола мозга с формированием вентрального комплекса блуждающего нерва и особой ветви блуждающего нерва, которая участвует в проявлении форм поведения, специфичных для млекопитающих: регуляция чувства тревоги и способность сигнализировать о безопасности. Таким образом, социальность стала частью определенных нейробиологических процессов, способных снижать чувство опасности и поддерживать психическое и физическое здоровье. Соответственно, при нарушениях этой «успокаивающей» системы возникают отчетливые проявления хронического стресса и отдельные симптомы, присущие разным психическим расстройствам (например, обедненная мимика, невыразительность интонаций, повышенная бдительность, гиперреактивность, слуховая и зрительная гиперчувствительность).

Анатомически этот вагусный путь миелинизирован и берет свое начало в структуре ствола мозга, называемой двойным ядром (*nucleus ambiguus*). Этот путь обеспечивает первичную парасимпатическую регуляцию работы органов, расположенных над диафрагмой. Ветвь блуждающего нерва, нисходящая из дорсального ядра, не имеет миелиновой оболочки и обеспечивает первичную парасимпатическую регуляцию работы органов, расположенных ниже диафрагмы. Вентральный комплекс блуждающего нерва также регулирует поперечнополосатую лицевую мускулатуру и подвергается влиянию афферентных путей в составе тройничного и лицевого нерва, которые анатомически ему близки. Таким образом, у млекопитающих взаимосвязаны, с одной стороны, области ствола мозга, регулирующие деятельность сердца и дыхательных путей, и, с другой стороны, области, регулирующие прием пищи, выражение лица, восприятие звуковых сигналов, дыхание и вокализацию; все это способствует формированию интегрированной системы, приспособленной для социального взаимодействия. Фактически интонации голоса опосредуются блуждающим нервом, за счет этого просодические характеристики голоса достаточно точно отражают состояние парасимпатической иннервации сердца<sup>1</sup>.

Согласно работам Jackson<sup>2</sup>, поливагальная теория<sup>3</sup> предполагает существование филогенетической иерархии, в которой новые круги возбуждения подавляют активность более старых. Таким образом, когда вентральная часть блуждающего нерва и система социального взаимодействия ослаблены или вовсе не функционируют, что часто наблюдается при хроническом стрессе и в ответ на непосредственную угрозу, вегетативная нервная система переходит в состояние симпатической активации и стимулирует мобилизацию (реакцию борьбы/бегства). Если этот функциональный сдвиг в состоянии не приводит к положительному результату, тогда вегетативная нервная система может внезапно «отключиться» через дорсальный контур блуждающего нерва, что приведет к обмороку или притворной смерти.

Jackson описал этот процесс последовательного растворения старых структур как «растворение» или обратную эволюцию. Он предложил использовать термин «растворение» применительно к функциональным изменениям при повреждении мозга и различных заболеваниях, в то время как теория поливагальности рассматривает только вегетативные реакции адаптации в ответ на сигнал опасности; причем при получении сигнала о безопасности среды эти реакции могут быть обратимы. С точки зрения психиатрии дисфункция вентрального блуждающего нерва может развиваться на фоне хронического состояния угрозы и служить измеримой характеристикой одновременно для нескольких психических расстройств: посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), нарушений развития (например, аутизма, синдрома Прадера-Вилли), инвалидирующей хронической боли.

На раннем этапе развития основным источником пищи для детенышей млекопитающих является грудное молоко. Для нормального процесса грудного вскармливания у детеныша должен быть достаточно развит сосательный рефлекс; процесс сосания также регулируется структурами ствола мозга, включая вентральный комплекс блуждающего нерва. Выживание детеныша уже на этом этапе зависит от работы его нервной системы, которая должна эффективно координировать процессы сосания-глотания-дыхания-вокализации с парасимпатической регуляцией работы сердца через вентральную ветвь блуждающего нерва, исходящую из двойного ядра. В процессе созревания и социализации этот «питательный» контур обеспечивает структурную платформу (в виде нейронной системы, основанной на первичном социальном взаимодействии) для социального поведения и взаимной регуляции, которые необходимы для поддержания гомеостаза и дальнейшего роста или восстановления.

У млекопитающих существует зависимость между реакциями на сигналы среды и функционированием этого контура. Сигналы угрозы могут нарушить его работу, а сигналы безопасности – наоборот, улучшить. Чувствительные ветви лицевого и тройничного нервов – основные афференты вентрального комплекса блуждающего нерва. С функциональной точки зрения изменения в состоянии этого контура, например в процессе «растворения», либо приводят к растворению филогенетически более старых вегета-

тивных контуров и защитным реакциям (например, на появление хищника, болезнь или физическую травму), либо мобилизуют все компоненты вегетативной нервной системы, включая иннервацию кишечника<sup>4</sup>, для оптимизации гомеостаза.

Теория поливагальности предполагает существование механизма «нейроцепции», то есть нейронного процесса, который оценивает ситуацию как опасную или безопасную и рефлекторно запускает сдвиги в состоянии вегетативной нервной системы, не требуя вовлечения сознания. Этот рефлекторный процесс, в отличие от процесса чувственного восприятия, извлекает из стимулов внешней среды только те, что свидетельствуют о безопасности, опасности или прямой угрозе жизни<sup>5</sup>. Способностью распознавать боль или внешнюю угрозу обладают многие позвоночные, млекопитающие усовершенствовали нейроцептивную способность своих предков-рептилий, чтобы не только мгновенно реагировать на угрозу, но и моментально приходиться в спокойное состояние, если получает сигнал безопасности.

Именно эта особенность позволяет млекопитающим подавлять защитные стратегии, чтобы вовлекаться в социальное поведение и без риска травматизации достигать психологической и физической близости. Этот «успокаивающий» механизм влияет на центральную регуляцию вегетативных функций таким образом, чтобы по возможности предотвратить симпатическую активацию и защитить кислородзависимые структуры центральной нервной системы, особенно кору головного мозга, от метаболически консервативных защитных реакций дорсального комплекса блуждающего нерва (например, обморока, диареи).

Механизм стабилизации вегетативного состояния через систему социальных взаимодействий нарушается при многих психических расстройствах и приводит к множеству сопутствующих заболеваний, связанных с вегетативной нервной системой, включая синдром раздраженного кишечника, мигрень и фибромиалгию. Такая распространенность дисфункции блуждающего нерва не позволяет использовать показатели его активности для дифференциальной диагностики, но дает широкие возможности для использования ветви блуждающего пути как терапевтической мишени в новых инструментальных методиках (например, стимуляции блуждающего нерва).

Наши исследования подтверждают, что количественная оценка респираторного компонента variability сердечного ритма, известного как респираторная синусовая аритмия, обеспечивает чувствительный показатель функции ветви блуждающего нерва (т.е. тонуса сердечного блуждающего нерва)<sup>6</sup>. Применение нашего метода подтвердило, что респираторная синусовая аритмия была даже более чувствительной, чем предполагаемый «золотой стандарт» кардиовегетативного тонуса (т.е. изменения частоты сердечных сокращений в ответ на блокаду блуждающего нерва).

Нейрофизиологический механизм, лежащий в основе респираторной синусовой аритмии, достоверно известен и вполне точно отражает влияние ветви блуж-

дающего нерва на сердце. Измеряя уровень функционирования ветви блуждающего нерва, можно составить впечатление о состоянии вегетативной системы в целом, адаптирована ли она на данный момент к ситуации угрозы или безопасности. С клинической точки зрения возможность зарегистрировать нарушения функции блуждающего нерва может дать представление о механизмах, лежащих в основе отдельных клинических особенностей. Например, хронический стресс, клиническая депрессия или травматический опыт, связанный с непосредственной угрозой жизни, который приводит к формированию посттравматического синдрома, могут значительно ослабить функцию ветви блуждающего нерва сердца и в целом структур, объединенных в систему социального взаимодействия, поскольку в нее входит и ветвь блуждающего нерва комплекс<sup>7,8</sup>.

Дисфункция ствольных структур, которые входят в систему социального взаимодействия, может отрицательно сказаться на социальной коммуникации и регулирующем воздействии особей друг на друга из-за меньшей выразительности мимики и интонаций, потери нервного тонуса мышц среднего уха, повлиять на восприятие звуковых сигналов за счет гиперчувствительности к низкочастотным фоновым звукам и пониженной – к человеческому голосу. В сочетании с этими изменениями влияние ствола мозга на вышележащие структуры приводит к нарушению когнитивных функций и преобладанию в поведении защитных стратегий: борьбы, бегства или замирания (например, в виде обморока, диссоциации).

С другой стороны, мониторинг функции ветви блуждающего нерва может служить объективным нейрофизиологическим маркером клинического улучшения<sup>9</sup>.

### Stephen W. Porges<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Traumatic Stress Research Consortium at the Kinsey Institute, Indiana University, Department of Psychiatry, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill NC, USA.

Перевод: Шишковская Т.И. (Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

### Библиография

1. Porges SW, Lewis GF. *Handb Behav Neurosci* 2010;19:255-64.
2. Jackson JH. *BMJ* 1884;1:703-7.
3. Porges SW. *Psychophysiology* 1995;32:301-18.
4. Kolacz J, Porges SW. *Front Med* 2018;5:145.
5. Porges SW. *Ann NY Acad Sci* 2003;1008:31-47.
6. Lewis GF, Furman SA, McCool MF et al. *Biol Psychol* 2012;89:349-64.
7. Hage B, Britton B, Daniels D et al. *World J Biol Psychiatry* 2019;20:359-67.
8. Fanning J, Silfer JL, Liu H et al. *J Behav Med* 2020;43:308-17.
9. Porges SW, Macellario M, Stanfill SD et al. *Int J Psychophysiol* 2013;88:261-70.

DOI:10.1002/wps.20871

# Психиатрическая коморбидность при иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях

Marrie RA, Bernstein CN. Psychiatric comorbidity in immune-mediated inflammatory diseases. *World Psychiatry*. 2021;20(2):298-299. doi:10.1002/wps.20873

Хронические иммуноопосредованные воспалительные заболевания (ХИВЗ) представляют собой группу состояний, характеризующихся иммунной дисрегуляцией и aberrантным воспалением системы органов. Распространенные примеры этих состояний включают ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит) и рассеянный склероз. Хотя эти состояния влияют на различные системы органов, все они характеризуются повторяющимися рецидивами и потенциально инвалидирующим прогрессированием заболевания.

В совокупности ХИВЗ затрагивают более 1 из 20 человек во всем мире и существенно обременяют затронутых лиц, их семьи и общество. Неблагоприятные последствия ХИВЗ включают такие симптомы, как боль и усталость, нарушения в отношениях и социальном участии, потеря работы, увеличение использования медицинских услуг и сокращение продолжительности жизни. Сопутствующие заболевания часто встречаются у людей с ХИВЗ и также вносят существенный вклад в их бремя.

Особый интерес представляют сопутствующие психические расстройства, включая депрессию, тревожные расстройства и биполярное расстройство. Все больше данных свидетельствует о том, что частота и распространенность психических расстройств повышены у лиц с ХИВЗ по сравнению с населением в целом. Например, популяционная когорта лиц с ревматоидным артритом, воспалительным заболеванием кишечника или рассеянным склерозом имела повышенную частоту депрессии (коэффициент заболеваемости, IRR=1,71; 95% ДИ: 1,64–1,79), тревоги (IRR=1,34; 95% ДИ: 1,29–1,40), биполярного расстройства (IRR=1,68; 95% ДИ: 1,52–1,85) и шизофрении (IRR=1,32; 95% ДИ: 1,03–1,69) по сравнению с контрольными группами, сопоставимыми по возрасту, полу и географическому признаку<sup>1</sup>.

Связь между ХИВЗ и психическими расстройствами, по-видимому, носит двунаправленный характер, и увеличение частоты психических расстройств связано не просто с проблемами жизни с хроническим заболеванием. В популяционном исследовании, проведенном в Дании с участием 1 016 519 человек, люди с депрессией имели значительно более высокий риск развития любого ХИВЗ в последующие 11 лет, чем люди без депрессии<sup>2</sup>. В популяционном исследовании, проведенном в Канаде, люди с ревматоидным артритом, воспалительным заболеванием кишечника или рассеянным склерозом имели повышенную частоту любых психических расстройств, включая депрессию, тревогу, биполярное расстройство и шизофрению, в течение 8–10 лет до постановки диагноза ХИВЗ, даже после учета социально-демографических факторов и количества посещений врача<sup>3</sup>.

В целом два состояния здоровья могут быть коморбидными (сопутствующими) по нескольким причинам. Сопутствующая патология может быть обусловлена только случайностью. Также может иметь место ошибка эпидемиологического надзора, когда человек, страдающий одним хроническим заболеванием, пользуется большим количеством медицинских услуг и, следовательно, с большей вероятностью получит диагноз второго заболевания. Кроме того, состояния могут возникать одновременно из-за «истинных этиологических механизмов». Эти механизмы могут

включать общие генетические или экологические факторы или прямую причинно-следственную связь второго состояния с первым. Наконец, оба состояния могут быть вызваны неизвестным третьим состоянием.

Эпидемиологические и биологические данные свидетельствуют о том, что ИМИД и психические расстройства являются сопутствующими заболеваниями в силу «истинных этиологических механизмов». В когорте из 5 727 655 человек депрессия была связана с повышенным риском развития болезни Крона (отношение рисков, ОР=2,11; 95% ДИ: 1,65–2,70) и язвенного колита (ОР=2,23; 95% ДИ: 1,92–2,60) после корректировки по возрасту, полу, социально-экономическому статусу, сопутствующим заболеваниям, статусу курения и использованию антидепрессантов<sup>4</sup>. Примечательно, что лечение антидепрессантами защищало от развития болезни Крона или язвенного колита у людей с депрессией.

Роль воспаления и иммунной дисрегуляции в ХИВЗ хорошо известна. Новые данные подчеркивают важность иммунной дисфункции и при психических расстройствах, включая депрессию, биполярное расстройство, шизофрению и тревожные расстройства<sup>5</sup>. Эти последние нарушения связаны с нарушением регуляции функции Т-клеток и провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (IL-6), рецептор IL-2, IL-1 $\beta$ , IL-17A и С-реактивный белок; измененной активацией микроглии; и нарушением гематоэнцефалического барьера<sup>6,7</sup>. Фармакологические и немедикаментозные методы лечения депрессии связаны со снижением периферических маркеров воспаления. В связи с этим также изучается роль иммуномодулирующей терапии в лечении психических расстройств. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование у лиц с тяжелой депрессией показало, что инфликсимаб, антагонист фактора некроза опухоли, может улучшить симптомы депрессии у лиц с повышенным уровнем С-реактивного белка<sup>7</sup>.

Что касается общих этиологических факторов, то несколько плейотропных генетических локусов совместно связаны с риском психических расстройств и ХИВЗ, как показал анализ исследований полногеномных ассоциаций пяти психических расстройств (серьезное депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрения, расстройство аутистического спектра и синдром дефицита внимания/гиперактивности) и семи иммуноопосредованных расстройств (болезнь Крона, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз, диабет 1 типа, системная красная волчанка и псориаз)<sup>8</sup>. Примечательно, что были заметны общие генетические локусы, связанные с иммунной функцией.

В дополнение к генетическим факторам, психосоциальные факторы также влияют на функцию иммунной системы и воспаление. Острый стресс приводит к активации вегетативной нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и усиливает воспаление. Хронический стресс, такой как жестокое обращение в детстве, усиливает воспаление и подавляет клеточный и гуморальный иммунитет. В свою очередь, эти изменения повышают риск хронических заболеваний, таких как ХИВЗ и психические расстройства. Социальная поддержка может смягчить неблагоприятное воздействие психосоциальных стрессоров

на риск хронических заболеваний. В соответствии с этими наблюдениями, психосоциальные вмешательства, в частности когнитивно-поведенческая терапия и мультимодальная терапия, связаны с устойчивым улучшением функции иммунной системы, измеряемой провоспалительными цитокинами и количеством иммунных клеток<sup>9</sup>.

Таким образом, эпидемиологические данные подтверждают двунаправленную взаимосвязь между психическими расстройствами и ХИВЗ, а воспаление и нарушение иммунной регуляции являются общими для этих состояний. Все чаще подходы к лечению, применяемые к ХИВЗ, проверяются на наличие психических расстройств. Однако многое еще предстоит понять о взаимосвязи между психическими расстройствами и ХИВЗ.

**Ruth Ann Marrie<sup>1,2</sup>, Charles N. Bernstein<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Max Rady College of Medicine, Rady Faculty of Health Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, Canada;

<sup>2</sup>Department of Community Health Sciences, Max Rady College of Medicine, Rady Faculty of Health Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, Canada

Перевод: Шишорин Р.М. (Москва)

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

**Библиография**

1. Marrie RA, Walld R, Bolton JM et al. *J Psychosom Res* 2017;101:17-23.
2. Andersson NW, Gustafsson LN, Okkels N et al. *Psychol Med* 2015;45:3559-69.
3. Marrie RA, Walld R, Bolton JM et al. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;28:333-42.
4. Frolkis AD, Vallerand IA, Shaheen A-A et al. *Gut* 2019;68:1606-12.
5. Pape K, Tamouza R, Leboyer M et al. *Nat Rev Neurol* 2019;15:317-28.
6. Vieira MMM, Ferreira TB, Pacheco PAF et al. *J Neuroimmunol* 2010;229: 212-8.
7. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ et al. *JAMA Psychiatry* 2013;70:31-41.
8. Wang Q, Yang C, Gelernter J et al. *Hum Genet* 2015;134:1195-209.
9. Shields GS, Spahr CM, Slavich GM. *JAMA Psychiatry* 2020;77:1031-43.

DOI:10.1002/wps.20873



# Недостаточное число вакцинированных против COVID-19 среди пациентов с шизофренией: отчет из Израиля

Tzur Bitan D. Patients with schizophrenia are under vaccinated for COVID-19: a report from Israel. *World Psychiatry*. 2021;20(2):300-301. doi:10.1002/wps.20874

После публикации первого отчета<sup>1</sup> несколько исследований, проведенных в США, Франции, Корее и Израиле, подтвердили, что люди с тяжелыми психическими заболеваниями (ТПЗ), особенно шизофренией, подвергаются высокому риску тяжелого течения COVID-19 и летального исхода<sup>2,3</sup>. Эти отчеты побудили ученых призвать к приоритетной возможности таких пациентов получить вакцину<sup>4</sup>.

И хотя в период дефицита вакцины особенно важно расставить приоритеты, есть несколько оснований полагать, что после коррекции данной проблемы число вакцинированных пациентов с ТПЗ все равно будет далеко от идеальных показателей. Согласно исследованиям, эти больные реже получают необходимый объем медицинской помощи, требующийся для лечения большинства их соматических болезней<sup>5</sup>, и в целом получают меньший объем помощи при лечении заболеваний, к которым более предрасположены<sup>6</sup>. Более того, по оценкам, показатели вакцинации даже вполне доступными для населения вакцинами (например, против гриппа), у пациентов с ТПЗ остаются на низком уровне<sup>7</sup>.

Израиль весьма успешно привлекает население к массовой вакцинации против коронавируса<sup>8</sup>. Вакцины может получить любой гражданин, которому к январю 2021 исполнилось 16 лет. В недавнем исследовании, проведенном в этой стране, мы обнаружили, что люди с шизофренией чаще страдали от тяжелого течения COVID-19 и больше умирали, чем контрольные испытуемые того же возраста и пола<sup>3</sup>. Чтобы сравнить показатели вакцинации между пациентами с шизофренией и аналогичными участниками контрольной группы, мы пересмотрели когорту пациентов и дополнили их медицинские карты сведениями о вакцинации.

В исходной когорте числилось 25 539 пациентов с шизофренией плюс контрольные испытуемые того же возраста и пола (то есть общее N=51 078). Умерших пациентов из анализа исключили, поэтому в итоге осталось 50 240 случаев (25 120 случаев шизофрении плюс контрольные участники того же возраста и пола). В исследовании использовались базы данных больничной системы «Клалит» (CHS), крупнейшей действующей организации здравоохранения в Израиле<sup>9</sup>. Эти базы данных регулярно дополняются свежей информацией, полученной из медицинских карт пациентов, и в стандартном порядке проходят проверку медицинских и психиатрических диагнозов.

В исследовании диагноз шизофрении ставился старшим психиатром и фиксировался в медицинской карте пациента или значился в выписке из психиатрической больницы. В качестве аналогичных контрольных испытуемых выступали люди без диагноза шизофрении, случайно отобранные в соотношении 1:1. Исследование было одобрено экспертным советом CHS, который допустил отказ от информированного согласия из-за анонимного характера сбора данных.

В этом анализе вакцинация считалась проведенной, если пациент получил хотя бы одну дозу вакцины. Чтобы оценить вероятность вакцинации, использовали одномерные логистические регрессии, а также отношения шансов (OR) и 95% доверительные интервалы (CI). Набор данных статифицировали по возрасту и полу. Для всех статистических анализов использовали программное обеспечение SPSS, версия 25.

У испытуемых с шизофренией вероятность вакцинации против COVID-19 была значительно ниже, чем у контроль-

ной группы (OR=0,80, 95% CI: 0,77–0,83,  $p<0,0001$ ). В выборке 16–21-летних участников никаких существенных различий выявлено не было. Рост количества различий между двумя группами наблюдался с увеличением возраста испытуемых: OR=0,90, 95% CI: 0,83–0,97,  $p<0,0001$  в подгруппе 21–40-летних; OR=0,83, 95% CI: 0,79–0,88,  $p<0,0001$  среди 40–60-летних участников; и OR=0,61, 95% CI: 0,57–0,64,  $p<0,0001$  в подвыборке, состоящих из людей 60 лет и старше. Вероятность вакцинации среди лиц с шизофренией оказалась ниже для участников обоих полов, хотя у мужчин наблюдались чуть более выраженные разрывы в показателях вакцинации (OR=,79, 95% CI: 0,75–0,82,  $p<0,0001$ ), чем у женщин (OR=0,82, 95% CI: 0,77–0,87,  $p<0,0001$ ).

Эти результаты указывают на то, что лица с шизофренией, несмотря на хорошо известные научному сообществу медицинские и социальные уязвимости, вакцинированы против COVID-19 недостаточно по сравнению с остальным населением Израиля. Это особенно заметно среди популяции 60 лет и старше, где взаимодействие факторов риска совокупно увеличивает вероятность летального исхода.

Отсутствие существенных различий в подвыборке лиц 16–21-летнего возраста, судя по всему, объясняется общими низкими показателями вакцинации среди молодежи. С другой стороны, учитывая, что разрыв в показателях вакцинации растет по мере увеличения возраста испытуемых, можно сделать вывод: чем доступнее вакцина (так как люди старшего возраста, согласно национальному плану, могут быстро и беспрепятственно получить вакцину), тем более неблагоприятно выглядит статистика вакцинации среди пациентов с шизофренией.

Среди лиц с ТПЗ вакцинации против COVID-19 могут препятствовать разнообразные факторы, которые мешают им вакцинироваться и против других заболеваний: например, недостаток осведомленности и знаний, страх и отсутствие активных рекомендаций от медицинского персонала первого звена<sup>7</sup>. Проактивные мероприятия, направленные на повышение показателей вакцинации среди людей с ТПЗ, должны стать частью стандартной политики медицинского обслуживания. Этого можно добиться, например, при помощи ситуативной вакцинации, когда пациенты, заинтересованные в вакцинации, приходят на психиатрическое обследование или на повторный прием. До завершения плана вакцинации пациенты должны находиться под активным наблюдением – это поможет убедиться, что они соблюдают рекомендации производителей вакцин.

Результаты данного исследования основаны на анализе ассоциаций; поэтому дизайн исследования не позволяет установить причинно-следственные связи. В будущих исследованиях следует выяснить, связана ли доступность вакцинации с наличием специфических хронических заболеваний, а также с другими социодемографическими факторами. Кроме того, важно оценить опосредующие факторы, связывающие шизофрению с недостаточной вакцинацией против COVID-19.

Сниженные темпы вакцинации среди пациентов с шизофренией, приведенные в нашем исследовании, должны указать органам государственной политики здравоохранения на необходимость предоставления более качественной ме-

дицинской помощи в этом контексте: смягчить негативные последствия COVID-19 и обеспечить его профилактику среди лиц с шизофренией.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность D. Comaneshter, I. Gabay, A. Nachman, Y. Schonmann, O. Weinstein, A. Cohen, K. Kridin, I. Krieger and E. Horowitz Leibowitz за сотрудничество и помощь.

#### Dana Tzur Bitan

Department of Behavioral Sciences, Ariel University, Ariel, Israel; Shalvata Mental Health Center, Hod Hasharon, Israel

Перевод: Василенко Е.Е. (Челябинск)

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

#### Библиография

1. Wang Q, Xu R, Volkow ND. *World Psychiatry* 2021;20:124-30.
2. Li L, Li F, Fortunati F et al. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2023282.
3. Tzur Bitan D, Krieger I, Kridin K et al. *Schizophr Bull* (in press).
4. De Hert M, Mazereel V, Detraux J et al. *World Psychiatry* 2021;20:54.
5. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
6. Tzur Bitan D, Krieger I, Berkovitch A et al. *Gen Hosp Psychiatry* 2019;58:1-6.
7. Miles LW, Williams N, Luthy KE et al. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 2020; 26:172-80.
8. McKee M, Rajan S. *Isr J Health Policy Res* 2021;10:1-4.
9. Israeli Ministry of Health. Annual report of healthcare-providing companies for 2018. <https://www.health.gov.il>.

DOI:10.1002/wps.20874

## Хорошие новости для психиатрии: анализ общественного мнения в отношении распределения ресурсов во время пандемии COVID-19

Schomerus G, Baumann E, Sander C, Speerforck S, Angermeyer MC. Some good news for psychiatry: resource allocation preferences of the public during the COVID-19 pandemic. *World Psychiatry*. 2021;20(2):301-302. doi:10.1002/wps.20875

В период пандемии COVID-19 системы здравоохранения испытали огромную нагрузку, в том числе и службы охраны психического здоровья приняли беспрецедентный вызов. Во время первой волны пандемии многие службы охраны психического здоровья по всему миру были сокращены или даже закрыты как по эпидемиологическим соображениям, так и в связи с перераспределением ресурсов. По экспресс-оценке 130 государств-членов Всемирной организации здравоохранения, более 60% стран полностью или частично закрыли амбулаторную психиатрическую службу и порядка 40% полностью или частично закрыли стационарные отделения, в том числе и наркологические<sup>1</sup>.

В то же время широко известно, что пандемия увеличивает нагрузку пациентов с диагностированными психическими расстройствами и увеличивает риск развития психической патологии среди контингента здоровых лиц<sup>2</sup>. Таким образом, поддержание служб оказания психиатрической помощи в адекватном состоянии и адаптация методов оказания психиатрической помощи к условиям пандемии имеют огромное значение<sup>3,4</sup>.

Предыдущие исследования общественного мнения показали, что психические расстройства имеют низкий приоритет, когда речь идет о распределении финансовых ресурсов<sup>5,6</sup>, поэтому есть основания предполагать, что текущая нехватка ресурсов здравоохранения подвергает людей с психическими расстройствами риску структурной дискриминации. В проведенном исследовании мы изучили, как менялись государственные приоритеты в отношении расходов на здравоохранение в 2001, 2011 и 2020 годах.

С июля по сентябрь 2020 года был проведен репрезентативный очный опрос среди взрослого населения Германии (N=1200, доля ответивших: 57%). Опрос был методологически идентичным повторением опросов 2001 г. (N=5025, доля ответивших: 65%) и 2011 г. (N=1232, доля ответивших: 64%)<sup>7</sup>. В 2020 году респондентов спрашивали: «Для получения достаточных ресурсов для ухода за пациентами с коронавирусной инфекцией может возникнуть необходимость сократить бюджеты на лечение людей с другими заболева-

ниями. Пожалуйста, выберите из следующего списка три заболевания, для которых, по вашему мнению, было бы совершенно неприемлемо сокращение финансирования на лечение пациентов». После чего был предъявлен список из девяти заболеваний, включающий диабет, ревматизм, рак, СПИД и сердечно-сосудистые заболевания, а также психические расстройства, такие как болезнь Альцгеймера, алкоголизм, депрессия и шизофрения. В 2001 и 2011 годах вопрос был аналогичным, только первое предложение было сформулировано в более общих чертах: «В системе здравоохранения наблюдается растущая нехватка финансовых ресурсов. Пожалуйста, выберите из следующего списка...»

В 2020 году депрессия заняла четвертое место – после рака (84%), сердечно-сосудистых заболеваний (60%) и диабета (41%) – среди заболеваний, финансирование лечения которых ни в коем случае не должно быть сокращено по мнению опрошенных, при этом 25% респондентов посчитали, что она должна стать источником экономии для сокращенного бюджета. Такой переход с 8-го места в 2001 году и 6-го места в 2011 году, в основном, отражает два аспекта: рост доли респондентов, указавших на приоритетное финансирование лечения депрессии (с 6% в 2001 году и 21% в 2011 году), и снижение доли людей, отдавших приоритет финансированию оказания помощи при СПИДе, которая составила 47% в 2001 году, снизилась до 35% в 2011 году и 20% в 2020 году.

Шизофрения осталась на 8-м месте в списке, тем не менее в 2020 году 17% респондентов посчитали, что финансовые затраты на ее лечение нельзя сокращать. Это означает удвоение доли по сравнению с 9% в 2001 году и 8% в 2011 году. Алкоголизм, напротив, твердо остался на своей позиции в нижней части списка: в 2001 г. его выбрали 5%, в 2011 г. – 8%, в 2020 г. – 6%.

Наши результаты показывают, что под беспрецедентным давлением пандемии коронавируса на наши системы здравоохранения ресурсы для лечения людей с психическими расстройствами пользуются твердой поддержкой среди населения, по крайней мере, в Германии. Вероятно, это отражает широкое освещение последствий пандемии для психи-

ческого здоровья как в средствах массовой информации, так и в медицинских журналах<sup>8</sup>, а также, возможно, является следствием личного опыта психологической уязвимости во время кризиса.

Сравнивая наше последнее исследование с опросами 2001 и 2011 гг., можно отметить тенденцию к росту поддержки финансирования психиатрической помощи, в частности лечения депрессии. Тем не менее поразительно, что в отношении финансовых затрат на лечение алкоголизма общественное мнение не меняется, несмотря на свидетельства увеличения бремени употребления психоактивных веществ в период пандемии<sup>9</sup>.

Таким образом, наши результаты выглядят обнадеживающе в отношении приоритетов финансирования лечения депрессии и шизофрении, указывая на небольшое смягчение структурной дискриминации людей с этими расстройствами в обществе. Однако вызывает беспокойство отношение к расстройствам, связанным с употреблением алкоголя. Несмотря на их высокую распространенность, значительное бремя и доступные варианты лечения, по-прежнему существует опасность, что при перераспределении ресурсов здравоохранения лечению людей с этими заболеваниями будет уделено недостаточно внимания, особенно во время текущей пандемии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Fritz Thyssen Stiftung (Az. 10.18.2.009SO).

**Georg Schomerus<sup>1</sup>, Eva Baumann<sup>2</sup>, Christian Sander<sup>1</sup>, Sven Speerforck<sup>1</sup>, Matthias C. Angermeyer<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Germany;

<sup>2</sup>Department of Journalism and Communication Research, Hannover University of Music, Drama, and Media, Hannover, Germany;

<sup>3</sup>Center for Public Mental Health, Gösing am Wagram, Austria

Перевод: к.м.н. Павлова-Воинкова (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Захарова Н.В. (Москва)

#### Библиография

1. World Health Organization. The impact of COVID-19 on mental, neurological and substance use services: results of a rapid assessment. Geneva: World Health Organization, 2020.
2. Pfefferbaum B, North CS. *N Engl J Med* 2020;383:510-2.
3. Adhanom Ghebreyesus T. *World Psychiatry* 2020;19:129-30.
4. Moreno C, Wykes T, Galderisi S et al. *Lancet Psychiatry* 2020;7:813-24.
5. Matschinger H, Angermeyer MC. *Eur Psychiatry* 2004;19:478-82.
6. Schomerus G, Matschinger H, Angermeyer MC. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006;41:369-77.
7. Angermeyer MC, Matschinger H, Link BG et al. *Soc Sci Med* 2014;103:60-6.
8. Venkatesh A, Edirappuli S. *BMJ* 2020;369:m1379.
9. Czeisler MÉ, Lane RI, Petrosky E et al. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1049-57.

DOI:10.1002/wps.20875

## Оценка распространенности пролонгированной реакции горя у сирийских беженцев

Bryant RA, Bawaneh A, Giardinelli L, Awwad M, Al-Hayek H, Akhtar A. A prevalence assessment of prolonged grief disorder in Syrian refugees. *World Psychiatry*. 2021;20(2):302-303. doi:10.1002/wps.20876

Хотя многие исследования указывают на более высокий уровень психических расстройств у беженцев<sup>1</sup>, пролонгированной реакции горя уделено относительно мало внимания. Это удивительно, учитывая, что беженцы обычно переживают тяжелую утрату в результате войны, пыток, содержания под стражей или бегства от преследований<sup>2</sup>.

В последние годы все больше внимания уделяется аномальным реакциям горя, что привело к введению нового диагноза в МКБ-11 – «пролонгированная реакция горя» (ПРГ)<sup>3</sup>. ПРГ определяется как постоянная тоска по умершему и связанная с ней эмоциональная боль, трудности с принятием смерти, чувство бессмысленности, горечь по поводу смерти и трудности с вовлечением в новую деятельность, сохраняющиеся более шести месяцев после его смерти. Расстройство встречается приблизительно у 7% людей, потерявших близких<sup>4</sup>, но по результатам одного популяционного исследования переселенных беженцев заболеваемость составила 15,8%<sup>5</sup>.

Нет крупномасштабных репрезентативных выборочных исследований ПРГ у беженцев, непосредственно пострадавших от войны. Это серьезное упущение доказательных исследований, потому что миллионы беженцев напрямую пострадали от войн, конфликтов и преследований, и понимание показателей ПРГ в этой группе способно помочь сформировать более эффективную политику в области психического здоровья, направленную на оказание помощи тем, кто переживает тяжелую утрату. Чтобы восполнить этот пробел в имеющихся знаниях, было выполнено исследование, целью которого было определение частоты ПРГ в ре-

презентативной выборке взрослых сирийских родителей-беженцев, проживающих в лагере в Иордании.

Участники были набраны в процессе скрининга для исследования эффективности психологического вмешательства (ACTRN12619001386123). Критериям скрининга соответствовали взрослые (>18 лет) сирийские беженцы, у которых был хотя бы один ребенок, находившиеся в двух деревнях в лагере беженцев the Azraq Refugee Camp, в котором проживает около 35 000 сирийских беженцев. Интервьюеры, говорящие на арабском языке, подходили к каждому фургону в двух деревнях в лагере в период с января 2019 года по февраль 2020 года и брали интервью у одного случайно выбранного взрослого в семье. Интервью включало вопросы об опыте переживания и времени тяжелой утраты, причине смерти и отношении к умершему.

Оценка ПРГ выполнялась с помощью интервью из 5 пунктов, которое использовалось в предыдущем опросе у переживших масштабное бедствие<sup>6</sup> и соответствует определению МКБ-11. ПРГ считалось состоянием, которое наступило в связи с тяжелой утратой, произошедшей не менее шести месяцев назад, и соответствовало следующим критериям в течение последнего месяца: а) тоска по умершему не реже «одного раза в день»; б) по крайней мере два из трех перечисленных симптомов проявлялись «довольно часто»: горечь по поводу потери, трудности с принятием утраты или ощущение бессмысленности жизни; в) подтвержденное нарушение функционирования в результате горя. Кроме того, психологический дистресс оценивался по Шкале психологического дистресса Кесслера (the Kessler Psy-



chological Distress Scale, K10), в соответствии с которой тяжелое психическое расстройство классифицировалось как  $\geq 30$  баллов. Нарушение функционирования оценивалось с использованием Шкалы оценки уровня инвалидности ВОЗ (WHO Disability Assessment Schedule, WHODAS 2.0), согласно которой наличие нарушений определялось как  $\geq 17$  баллов. Исследование было одобрено Институциональным наблюдательным советом онкологического центра короля Хусейна, Иордания (the Institutional Review Board of the King Hussein Cancer Centre, Jordan).

Было опрошено 955 участников (67,3% женщин). Из них 564 (59,1%) сообщили о тяжелой утрате, причиной смерти которой была война (26,5%), несчастный случай (8,3%), естественные причины (64,6%) или другие причины (2,6%). Умерший был родителем (32,2%), супругом (4,2%), ребенком (5,7%) или родственником/другом (57,9%).

Среди тех, кто пережил тяжелую утрату, 85 (15,1%) соответствовали критериям ПРГ, что составило 8,9% всей выборки. Что касается специфических симптомов ПРГ, 478 человек (84,8% переживших утрату) сообщили о постоянной тоске, 447 (79,3%) – горечи по поводу утраты, 251 (44,5%) ощущали бессмысленность жизни, 167 (29,6%) испытывали трудности с принятием смерти и у 149 (26,4%) нарушилось функционирование в результате горя.

Не было установлено связей между семейным положением, уровнем образования, причиной смерти или родством с умершим и вероятностью развития ПРГ. Что касается связи между ПРГ и текущей ситуацией (учитывались обстоятельства смерти), у беженцев с ПРГ вероятность развития серьезного психического расстройства оказалась выше (68,2% против 56,3%; OR=1,6, 95% CI: 1,0–2,6). ПРГ не было связано с большим уровнем утраты трудоспособности.

Приведенные результаты имеют большое значение, поскольку это первое исследование распространенности ПРГ в репрезентативной выборке беженцев, непосредственно пострадавших от войны. 15,1% беженцев, потерявших близких и страдающих ПРГ, – заметно больший показатель, чем те, которые сообщались в других популяционных исследованиях, и соизмеримый с данными единственного предыдущего популяционного исследования среди беженцев<sup>5</sup>.

Вывод о том, что 8,9% опрошенных имели ПРГ, подчеркивает важность проблем психического здоровья, связанных с утратой, для беженцев, пострадавших от войны. Возможно, это связано с тем, что значительная часть сирийских беженцев подвергаются событиям, которые могут привести к травматической или внезапной смерти, а такой характер смертей увеличивает риск ПРГ.

Было несколько удивительным, что тяжелая утрата, вызванная смертью, войной или несчастным случаем, не являлась предиктором ПРГ, поскольку ранее было показано, что насильственные и внезапные смерти связаны с более высоким риском развития ПРГ<sup>7</sup>. Это отсутствие связи может быть объяснено экстремальными условиями, вызванными войной и насильственным перемещением, которые потенциально могут стать причиной многих естественных смертей. Случаи смерти, которые, тем не менее, являются неожиданными, потенциально предрасполагают беженцев к ПРГ. Тот факт, что беженцы с ПРГ с большей вероятностью страдают серьезным психическим расстрой-

ством, подчеркивает психологические издержки, связанные с этим состоянием.

Частота ПРГ у пострадавших от войны беженцев указывает на необходимость большего внимания к оказанию помощи этой группе населения. Учитывая, что миллионы беженцев во всем мире страдают аналогичным образом, важно разработать и оценить эффективность программ, которые могли бы решить проблему ПРГ. Несмотря на то, что существуют проверенные методы лечения ПРГ, основанные на когнитивно-поведенческих техниках<sup>8</sup>, они длительны, рассчитаны на специалистов в области психического здоровья и являются дорогостоящими для системы здравоохранения, что ограничивает возможности их широкомасштабного внедрения в странах с ограниченными ресурсами.

Недавние инициативы, основанные на перераспределении задач, в рамках которых неспециалисты обучаются проведению программ в области психического здоровья<sup>9</sup>, могут быть реализованы в целях сокращения распространения психических расстройств. Однако они еще не учитывают клинические потребности людей с ПРГ. Растущее число доказательств широкого распространения психологических проблем, вызванных тяжелой утратой, у беженцев подчеркивает необходимость разработки масштабных вмешательств, которые могут решить проблему ПРГ.

Проект осуществлен при финансовой поддержке Национального совета по здравоохранению и медицинским исследованиям (National Health and Medical Research Council, NHMRC) – European Union Collaborative Grant (APP1442605).

**Richard A. Bryant<sup>1</sup>, Ahmad Bawaneh<sup>2</sup>, Luana Giardinelli<sup>2</sup>, Manar Awwad<sup>2</sup>, Hadeel Al-Hayek<sup>2</sup>, Aemal Akhtar<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>School of Psychology, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia;

<sup>2</sup>Jordan Country Office, International Medical Corps, Amman, Jordan;

<sup>3</sup>Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands

Перевод: к.м.н. Павлова-Воинкова (Санкт-Петербург)

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

#### Библиография

1. Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A et al. *Lancet* 2019;394:240-8.
2. Tay AK, Rees S, Chen J et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:395-406.
3. Reed GM, First MD, Kogan CS et al. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
4. Lundorff M, Holmgren H, Zachariae R et al. *J Affect Disord* 2017;212:138-49.
5. Bryant RA, Edwards B, Creamer M et al. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019:e44.
6. Shear MK, McLaughlin KA, Ghesquiere A et al. *Depress Anxiety* 2011;28:648-57.
7. van Denderen M, de Keijser J, Kleen M et al. *Trauma Violence Abuse* 2015;16: 70-80.
8. Shear MK, Reynolds CF 3rd, Simon NM et al. *JAMA Psychiatry* 2016;73:685-94.
9. Bryant RA. *World Psychiatry* 2019;18:259-69.

DOI:10.1002/wps.20876



# Клинические последствия коморбидной пролонгированной реакции горя у пациентов с терапевтически резистентным большим депрессивным расстройством

Zisook S, Mohamad S, Johnson H, et al. Clinical implications of co-occurring prolonged grief disorder in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *World Psychiatry*. 2021;20(2):303-304. doi:10.1002/wps.20877

Пролонгированная реакция горя (ПРГ) в настоящее время является официальным диагнозом как МКБ-11, так и DSM-5-TR<sup>1</sup>. Это удручающее и разрушительное состояние, которое часто возникает одновременно с депрессивными и другими психическими расстройствами, однако последствия данной сопутствующей патологии до конца не изучены<sup>2</sup>. Мы изучили значение сопутствующей ПРГ в большой выборке пациентов с терапевтически резистентным большим депрессивным расстройством (ТДР).

В совместное исследование VA Augmentation and Switching Treatment for Depression (VAST-D) было включено 1522 психиатрических амбулаторных пациента с ТДР (85,2% мужчин; 69,2% белых, 25,6% афроамериканцев; средний возраст 54,4±12,2 года), которые были рандомизированы в три группы, получавшие разную терапию: перевод с исследуемого антидепрессанта на бупропион SR, комбинация исследуемого антидепрессанта и бупропиона SR или комбинация с арипипразолом<sup>3</sup>. Из этих пациентов 1416 (93,0%) пережили смерть близкого человека в течение своей жизни. Среднее время с момента смерти составило 11,9 года, однако 600 человек (42,4% переживших утрату) считали, что их горе все еще, по крайней мере в некоторой степени, негативно влияет на их жизнь.

Ремиссия была основным исходом в исследовании и определялась как оценка ≤5 баллов по Краткому опроснику по симптомам депрессии (Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician, QIDS-C16)<sup>4</sup> из 16 пунктов на двух последовательных визитах в течение 12-недельной фазы лечения острого заболевания. Риск суицида оценивался с помощью Колумбийской шкалы оценки суицидального риска (the Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS)<sup>5</sup> как на исходном уровне, так и в конце курса купирующей терапии. Для данной статьи мы использовали абсолютное число и процент участников, у которых в недавнем времени (в течение последних 3 месяцев) сохранялись пассивные суицидальные мысли (например, желание умереть) и активные суицидальные мысли (фактические намерения и/или план).

На первом визите участники VAST-D, пережившие тяжелую утрату, заполняли Краткий опросник горя (Brief Grief Questionnaire)<sup>6</sup>, самооценочный тест из 5 пунктов (трудности с принятием смерти, нарушение функционирования, вызванное горем, навязчивые мысли о человеке или смерти, избегание напоминаний о потере и ощущение изолированности или отдаления от других) и два дополнительных пункта для оценки интенсивности тоски и горя. Каждый из семи пунктов был оценен по трехбалльной шкале: 0 = отсутствует, 1 = выражено, 2 = сильно выражено.

Согласно МКБ-11 диагноз ПРГ может быть установлен, если обследуемый указал следующие критерии: а) время после смерти близкого человека ≥6 месяцев; б) отметил «сильно выражено» по крайней мере по одному из следующих пунктов: интенсивность горя или тоска по умершему; с) отметил «сильно выражено» по крайней мере по одному из следующих вопросов: проблемы с принятием смерти, неприятные воспоминания об умершем человеке или его/ее

смерти, избегание напоминаний, ощущение изолированности или отдаления от других; г) отметил «выражено» или «сильно выражено» в пункте «нарушение функционирования, вызванное горем». Этим критериям соответствовали 276 участников (19,5% перенесших утрату). Пациенты, потерявшие близких более 6 месяцев, без ПРГ, были отнесены к категории «обычная долгосрочная реакция горя» (N=1041, 73,5%). Те, кто перенесли потерю менее 6 месяцев, были отнесены к категории «острая реакция горя» (N=99, 7,0%).

ПРГ была значительно более распространена среди афроамериканцев, переживших тяжелую утрату (96/343, 28,0%), чем среди белых (145/948, 15,3%) ( $\chi^2=37,26$ ,  $p<0,0001$ ). Между пациентами, пережившими тяжелую утрату, с и без диагноза ПРГ не выявлены различия по возрасту, полу, занятости, возрасту начала первого депрессивного эпизода или продолжительности текущего эпизода. Время, прошедшее после смерти любимого человека, существенно не отличалось у пациентов с ПРГ и пациентов с обычной реакцией горя.

Среди участников, потерявших близких более 6 месяцев, те, у кого была ПРГ, чаще связывали свою депрессию с горем. На исходном уровне у них были значительно более высокие оценки тяжести депрессии по QIDS-C16 ( $p<0,0001$ ), большая выраженность тревоги по Шкале тревоги Бека (the Beck Anxiety Scale) ( $p<0,0001$ ), более низкое качество жизни по Опроснику качества жизни и удовлетворенности (the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire) ( $p<0,0001$ ), большая выраженность пассивных и активных суицидальных мыслей по C-SSRS ( $p<0,05$ ) и большее количество посттравматических стрессовых расстройств по результатам Краткого международного нейропсихиатрического интервью (Mini International Neuropsychiatric Interview) ( $p<0,0001$ ). Кроме того, по данным Международного опросника неблагоприятного детского опыта (Adverse Childhood Experiences Survey, ACES), они в большей степени сталкивались с неблагоприятными условиями жизни в раннем детстве ( $p<0,0001$ ).

Вероятность ремиссии депрессии в конце периода лечения была значительно меньше у пациентов с ПРГ (N=50, 18,1%), чем у пациентов с обычной длительной реакцией горя (N=296, 28,4%) и у пациентов с острой реакцией горя (N=20, 20,2%) ( $\chi^2=13,9$ ,  $p<0,001$ ). Кроме того, вне зависимости от достижения ремиссии активные суицидальные планы и/или намерения в конце периода лечения чаще регистрировались у пациентов с ПРГ (N=13, 4,7%), чем у пациентов с обычной длительной реакцией горя (N=15, 1,4%) и пациентов с острой реакцией горя (N=3, 3,0%) ( $\chi^2=11,2$ ,  $p<0,01$ ).

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором проведена систематическая оценка эффектов коморбидной реакции горя в большой выборке пациентов с терапевтически резистентной депрессией. Мы обнаружили, что пациенты с коморбидной ПРГ с меньшей вероятностью достигали ремиссии, чем пациенты с обычной реакцией горя. Те, кто переживал острую реакцию горя, оказались между

двумя другими группами. Аналогичная закономерность отмечена для активных суицидальных мыслей.

Приведенные результаты подчеркивают важность точного диагноза ПРГ у пациентов с терапевтически резистентной депрессией, так что на это следует обратить прицельное внимание врачей. Единственное исследование, оценивающее эффекты антидепрессантов у пациентов с депрессией с ПРГ или без нее, показало, что лекарства облегчали депрессивные симптомы у пациентов с ПРГ, но только в том случае, если они также получали психотерапевтическое лечение, направленное на преодоление горя<sup>8</sup>. Это говорит о том, что пациенты с терапевтически резистентной депрессией, у которых также есть ПРГ, получают большую пользу от терапии, мишенью которой является реакция горя, в дополнение к лечению, мишенью которого является депрессия.

Исследование проведено при поддержке Программы совместных исследований (the Cooperative Studies Program, CSP), Департамента по делам ветеранов (Department of Veterans Affairs), VA Office of Research and Development. Содержание этой статьи необязательно отражает взгляды Департамента по делам ветеранов (the US Department of Veterans Affairs) или Правительства США.

**Sidney Zisook<sup>1,2</sup>, Somaia Mohamad<sup>3</sup>, Gary Johnson<sup>4</sup>, Ilanit Tal<sup>2</sup>, Gerardo Villarreal<sup>5,6</sup>, James Allen Wilcox<sup>7</sup>, Katherine M. Shear<sup>8,9</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA; <sup>2</sup>VA San Diego Healthcare System, La Jolla, CA, USA; <sup>3</sup>Depart-

ment of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; <sup>4</sup>Cooperative Studies Program Coordinating Center, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, USA; <sup>5</sup>VA New Mexico Healthcare System, Albuquerque, NM, USA; <sup>6</sup>Department of Psychiatry, University of New Mexico, Albuquerque, NM, USA; <sup>7</sup>Southern Arizona VA Healthcare System, Tucson, AZ, USA; <sup>8</sup>Center for Complicated Grief, New York, NY, USA; <sup>9</sup>Columbia University School of Social Work, College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA

Перевод: к.м.н. Павлова-Воинкова (Санкт-Петербург)

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

#### Библиография

1. Prigerson HG, Boelin PA, Xu J et al. *World Psychiatry* 2021;20:96-106.
2. Zisook S, Shear K. *World Psychiatry* 2009;8:67-74.
3. Mohamed S, Johnson GR, Chen P et al. *JAMA* 2017;318:132-45.
4. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM et al. *Biol Psychiatry* 2003;54:573-83.
5. Posner K, Brent D, Lucas C et al. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)*. New York: Columbia University Medical Center, 2008.
6. Shear KM, Jackson CT, Essock SM et al. *Psychiatr Serv* 2006;57:1291-7.
7. Reed GM, First MB, Kogan CS. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
8. Shear KM, Reynolds CF, Simon NM et al. *JAMA Psychiatry* 2016;73:685-94.

DOI:10.1002/wps.20877

## Процессы самоидентификации и смыслообразования: регуманизация в исследованиях первого психотического эпизода

Ritunnano R, Stanghellini G, Broome MR. Self-interpretation and meaning-making processes: re-humanizing research on early psychosis. *World Psychiatry*. 2021;20(2):304-306. doi:10.1002/wps.20878

В настоящее время дименсиональные, динамические и трансдиагностические подходы к объяснению, классификации и лечению психопатологических симптомов открывают путь к новой эре в исследованиях и практике раннего вмешательства при лечении психозов, выходящим за рамки концепции «повышенного риска развития психоза»<sup>1</sup>.

В то время как исследования клинических и биологических предикторов развития психоза медленно продвигаются, мы отмечаем, что роль самоидентификации и процессов смыслообразования практически игнорируется. Если люди являются самоидентифицирующимися существами, постоянно взаимодействующими с другими через культуру, то смыслы, вероятно, будут существенным движущим фактором в процессе перехода от «человека с риском развития психоза» к «человеку, страдающему психозом».

Примечательно, что убедительные доказательства, полученные в результате когнитивно-ориентированных исследований, указывают на центральную роль оценки (т.е. осмысления и интерпретации аномального опыта) в изменении фенотипической траектории болезни в сторону состояния, требующего медицинской помощи, по сравнению с более доброкачественным неклиническим течением<sup>2</sup>. Это согласуется с диалектическими человекоцентрированными моделями шизофрении<sup>3</sup>, подчеркивающими активную роль личности в формировании психопатологических синдромов. Мы утверждаем, что в рамках исследова-

ний предикторов может быть полезно изучить влияние личностных смыслов, семейных сценариев и культуральных значений на клинические исходы предпсихотических состояний.

В ответ на растущий консенсус в отношении того, что нынешние классификации синдромов не соответствуют потоку быстро меняющихся микрофенотипов, были предложены новые динамические модели развития психических расстройств<sup>4</sup>. Эти модели предлагают применение математических принципов управления сложными системами для изучения развития психопатологии при психозах. Уловив динамичный и нестабильный характер психопатологических состояний, можно надеяться, что подобные модели помогут исследованиям предикторов и позволят оптимизировать лечение на ранних этапах.

Хотя некоторые из этих моделей успешно используются для прогнозирования динамики сложных систем (например, экосистем и финансовых рынков), они не учитывают тот факт, что люди активно интерпретируют и реагируют на изменения координат системы, тем самым способствуя увеличению ее сложности. Эти интерпретации частично зависят от эмпирического, непосредственно переживаемого опыта аномального восприятия себя/мира (АВСМ), а также от совокупности смыслов, отношений, убеждений и ценностей человека как функции уникального биографического, социокультурного и исторического контекста.

АВСМ все чаще признают ключевой психопатологической особенностью психоза, в частности в рамках шизофренического спектра. Согласно модели личностных нарушений при шизофрении<sup>5</sup>, прогрессирование симптомов в динамике обусловлено постепенным ослаблением связи с самим собой и миром. Последние функции считаются довольно постоянными и устойчивыми точками уязвимости, мешающими вести общепринятый или разумный образ жизни. Однако очень мало известно – и еще меньше было исследовано эмпирически – о том, как люди понимают, осмысливают и улавливают АВСМ, возникающее на ранних стадиях психоза. Как люди в такой ситуации выбирают свою позицию (т. е. как они справляются с АВСМ или реагируют на него)? К каким значимым ресурсам они обращаются? Какую роль играют процессы смыслообразования в формировании психопатологических феноменов и клинических исходов?

Идея о том, что люди являются самоидентифицирующимися существами, не нова в феноменологической литературе. На основах, заложенных в представлении К. Jaspers об «отношении пациента к своей болезни», также называемом «занятием позиции» (Stellungnahme), другие классические авторы разработали диалектические модели развития шизофрении (Pinel, Bleuler, Wyrsh, de Clérambault, Blankenburg, Mayer-Gross, J.S. Strauss и др.). Эти модели подчеркивают активное и динамическое взаимодействие между человеком и его аномальным восприятием, предполагая, что такое взаимодействие может влиять на развитие различных шизофренических фенотипов от общего корня расстройств самосознания. На основании этой классической литературы был предложен диалектический человекоцентрированный подход к шизофрении<sup>6</sup>, который касается не только феноменального опыта (т.е. изменений в самовосприятии и восприятии мира), но и различных «позиций», которые пациенты «занимают» по отношению к возникающим психотическим феноменам.

Эта динамическая смыслообразующая деятельность в отношении аномальных переживаний четко отражается в рассказах от первого лица людей на ранних стадиях психоза<sup>7</sup>. Из этого растущего объема качественной литературы, кажется, вырисовываются два неразрывно связанных аспекта. С одной стороны, всеобъемлющее чувство нереальности, угрозы, дезориентации и неуверенности часто сопровождает беспорядочное восприятие себя, времени, пространства и тела. Ряд феноменологов и психопатологов считают «фоновые переживания»<sup>8</sup> попыткой уловить тонкие, но всеохватывающие, всепроникающие атмосферные качества субъективной жизни, которые определяют нашу интерпретацию мира. С другой стороны, непрерывная рефлексия в форме «поиска смысла», «придания смысла» и «обретения смысла» в подавляющем большинстве случаев оказывается центральным звеном в процессе определения субъективного опыта развития болезни. Согласно наиболее влиятельным феноменологическим моделям развития шизофрении, эти попытки самоидентификации запускаются состоянием «растерянности», когда реальность теряет само собой разумеющиеся, привычные смыслы и самовосприятие оказывается под угрозой.

Понимание того, как люди понимают этот загадочный опыт и как это влияет на их поведение, имеет решающее значение для разработки адекватных динамических моделей развития психоза. В дополнение к детальному и углубленному психопатологическому обследованию и определению клинического фенотипа, эти модели должны также отражать роль человека как действующей силы в формировании течения болезни в конкретном смысловом контексте.

Но как учесть это понимание таким образом, чтобы его можно было эффективно использовать для прогностиче-

ских моделей, избегая при этом дегуманизации психиатрии? Несмотря на то, что исследования показывают, что психоз развивается поэтапно, подобно биологическому процессу роста и распространения рака, нам все равно приходится иметь дело с определенным набором характеристик, которые отличают ментальную сферу от физической. С этой точки зрения смыслы – это не что-то, что разум механически генерирует, как иммунная система вырабатывает антитела для защиты. Смыслы также отвечают фундаментальному человеческому стремлению к согласованности и цели, в перспективе формируя наш способ существования в мире в рамках ценностной структуры значимости.

Один из способов проявления когнитивных аспектов реакции человека – это концепция оценки (то есть смысла, приписываемого предпсихотическим/психотическим переживаниям). В качестве альтернативного феноменологически обоснованного подхода мы предлагаем интеграцию оценки в конструкцию позиции, занимаемой пациентом, принимающую во внимание «фоновые переживания человека, которые существуют до аномального опыта и способствуют определению самого опыта»<sup>9</sup>. Основными измерениями занимаемой позиции являются: а) эмоциональный тон человека, то есть фоновые чувства, связанные с АВСМ, и б) когнитивная и нарративная переработка этих переживаний человеком.

Мы считаем, что второй уровень оценки может также пролить свет на трансдиагностическое возникновение АВСМ при шизофрении, деперсонализации/ дереализации и паническом расстройстве, а также при доклинических состояниях, таких как чрезмерный самоанализ. Учитывая, что некоторые из этих состояний могут быть неразличимы на феноменологическом уровне, последующая клинико-диагностическая траектория может (по крайней мере частично) определяться типом занимаемой пациентом позиции, определяющей в дальнейшем субъективный дистресс и потребность в помощи.

Улучшение понимания значения смыслообразования в исследованиях психозов может в конечном итоге повысить нашу способность предсказывать динамическую эволюцию клинических состояний высокого риска, не теряя при этом внимания к человеку как самоидентифицирующемуся существу, взаимодействующему с социокультурным миром.

**Rosa Ritunano<sup>1</sup>, Giovanni Stanghellini<sup>2,3</sup>,  
Matthew R. Broome<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Institute for Mental Health, University of Birmingham, Birmingham, UK;

<sup>2</sup>“G. d’Annunzio” University, Chieti, Italy; <sup>3</sup>“D. Portales” University, Santiago, Chile

Перевод: к.м.н. Павлова-Воинкова (Санкт-Петербург)

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

#### Библиография

1. Shah JL, Scott J, McGorry PD et al. *World Psychiatry* 2020;19:233-42.
2. Peters E, Ward T, Jackson M et al. *Lancet Psychiatry* 2017;4:927-36.
3. Stanghellini G, Bolton D, Fulford WKM. *Schizophr Bull* 2013;39:287-94.
4. Nelson B, McGorry PD, Wichers M et al. *JAMA Psychiatry* 2017;74:528.
5. Sass L, Borda JP, Madeira L et al. *Schizophr Bull* 2018;44:720-7.
6. Stanghellini G, Rosfort R. *Curr Opin Psychiatry* 2015;28:256-63.
7. McCarthy-Jones S, Marriott M, Knowles R et al. *Psychosis* 2013;5:1-16.
8. Stanghellini G, Raballo A. *J Affect Disord* 2015;171:171-8.
9. Woods A, Wilkinson S. *Lancet Psychiatry* 2017;4:891-2.

DOI:10.1002/wps.20878



# Клиническая значимость общих и частных дименсий в двухфакторных моделях психотических расстройств

Peralta V, Gil-Berrozpe GJ, Sánchez-Torres A, et al. Clinical relevance of general and specific dimensions in bifactor models of psychotic disorders. *World Psychiatry*. 2021;20(2):306-307. doi:10.1002/wps.20879

Растущее количество эмпирических данных указывает на то, что психотические расстройства более правильно понимать как непрерывный спектр психопатологических дименсий, которые могут быть организованы в иерархическую структуру<sup>1</sup>.

Двухфакторные модели – это подгруппа иерархических моделей, которые могут дать ответ на несколько важных вопросов о структуре и внешней валидности психопатологии, включая природу общего фактора с учетом нагрузок симптомов, величину вариативности конкретных факторов из-за общего фактора и уникальные внешние корреляты общего и частных факторов<sup>2,3</sup>.

Хотя в предыдущих исследованиях двухфакторных моделей психотических расстройств подчеркивалась клиническая и исследовательская значимость разделения общей и частной психопатологии<sup>4,5</sup>, большинство из них имели ограничения из-за одной или нескольких проблем, касающихся размера выборки, ее репрезентативности, охвата симптомов и систематической внешней валидности. Особое беспокойство вызывают противоречивые результаты в литературе относительно природы и показателей достоверности общего фактора психоза.

Используя широкую выборку субъектов с полным спектром психотических расстройств, мы проверили конструктивную валидность альтернативных двухфакторных моделей симптомов и критериальную валидность факторов в наиболее подходящей модели 21 внешних валидаторов, включавшей факторы, предшествующие развитию заболевания, особенностей, связанных с заболеванием, переменные, связанные с лечением, и психосоциальные нарушения.

Исследуемая популяция состояла из 2240 пациентов с диагнозом функционального психотического расстройства по DSM-IV из определенной зоны обслуживания в Наварре (Испания)<sup>6</sup> и включала три подвыборки: госпитализации с первым эпизодом (N=486), госпитализации с множественными эпизодами (N=660) и амбулаторное лечение (N=1094).

В исследовании 57% выборки составили мужчины, средний возраст был 38,7±15,2 года, а средний балл по шкале Глобальной оценки функционирования (Global Assessment of Functioning scale) – 65,4±20,8. Диагнозы DSM-IV включали шизофрению (N = 908), шизофреноформное расстройство (N=180), бредовое расстройство (N=120), кратковременное психотическое расстройство (N=179), шизоаффективное расстройство (N=124), биполярное расстройство (N=345), большое депрессивное расстройство (N=245) и иные неуказанные психотические расстройства (N=139). Испытуемые прошли обширное клиническое обследование в рамках Комплексной оценки симптомов и анамнеза (Comprehensive Assessment of Symptoms and History, CASH).

Чтобы установить наиболее подходящую модель, двухфакторные модели оценивались в каждой подвыборке и в общей выборке с использованием процедуры omegaSem в пакете R. Семь альтернативных моделей были оценены с использованием нескольких информационных критериев, включая  $\chi^2$ , логарифмическое правдоподобие, информационный критерий Акаике (AIC), байесовский информационный критерий (BIC), байесовский информационный

критерий с поправкой на размер выборки (SABIC), подтверждающий индекс соответствия, индекс Такера-Льюиса и среднеквадратичную ошибку аппроксимации. После определения наиболее подходящей модели мы проверили ее валидность в отношении внешних показателей с помощью линейной регрессии. В качестве комплексного теста связи между каждым фактором и валидаторами мы использовали общую линейную модель с частичным  $\eta^2$ , указывающим процент уникальной дисперсии в каждом из факторов, который объясняется валидаторами. Чтобы избежать ложноположительных результатов,  $p$  было установлено на уровне <0,01.

Для всех сравниваемых критериев соответствия наиболее подходящей моделью в каждой подвыборке и во всей выборке была модель, включающая общий фактор и шесть конкретных факторов: снижение экспрессивности, абулия-ангедония, искажения реальности, дезорганизация, мания и депрессия. Разница в параметрах AIC, BIC и SABIC между этой моделью и моделью со вторым лучшим соответствием составила более 211 в каждой подвыборке и во всей выборке, что указывает на ее значительное превосходство над другими.

Факторные нагрузки на общий фактор были относительно большими для симптомов дезорганизации (среднее  $\lambda=0,58$ ), умеренными для негативных симптомов (среднее  $\lambda=0,44$ ), низкими для симптомов искажения реальности (среднее  $\lambda=0,23$ ) и очень низкими для симптомов нарушения настроения (среднее  $\lambda=0,16$ ). Разница в оценках симптомов, обусловленная общими и специфическими факторами, составила 61% и 31% соответственно.

Общий фактор демонстрировал более значимые связи с валидаторами, чем любой другой фактор, поскольку он предсказал большинство валидаторов и объяснил 54% их дисперсии. Показатель общего фактора был значимо связан с семейным риском шизофрении ( $\beta=0,056$ , 95% ДИ: 0,020–0,125), плохой успеваемостью ( $\beta=0,165$ , 95% ДИ: 0,125–0,205), неблагоприятным детским опытом ( $\beta=0,065$ , 95% ДИ: 0,024–0,105), плохой адаптацией в преморбиде ( $\beta=0,155$ , 95% ДИ: 0,118–0,191), длительностью нелеченого психоза ( $\beta=0,110$ , 95% ДИ: 0,072–0,174), ранним возрастом начала болезни ( $\beta=0,194$ , 95% ДИ: 0,153–234), хронической формой заболевания ( $\beta=0,140$ , 95% ДИ: 0,102–0,179), количеством госпитализаций ( $\beta=0,107$ , 95% ДИ: 0,067–0,148), когнитивными нарушениями ( $\beta=0,286$ , 95% ДИ: 0,249–0,322), течением хронического заболевания ( $\beta=0,129$ , 95% ДИ: 0,092–0,176), годовыми дозами антипсихотиков ( $\beta=0,060$ , 95% ДИ: 0,019–0,100), текущей дозой антипсихотиков ( $\beta=0,596$ , 95% ДИ: 0,562–0,622), плохим ответом на терапию ( $\beta=0,176$ , 95% ДИ: 0,138–0,213) и четырьмя доменами нарушения психосоциального функционирования ( $\beta=0,223$ , 95% ДИ: 0,138–0,290).

В порядке убывания вклад отдельных факторов в объяснение показателей валидности был следующим: абулия-ангедония – 36%, снижение экспрессивности – 26%, депрессия – 23%, искажение реальности – 18%, мания – 12% и дезорганизация – 8%. Самая сильная связь как снижения экспрессивности, так и абулии-ангедонии была выявлена с социальными нарушениями ( $\beta=0,212$ , 95% ДИ: 0,168–0,252



и  $\beta=0,436$ , 95% ДИ: 0,42–0,488, соответственно). Наиболее сильная связь искажений реальности, дезорганизации, мани и депрессии была установлена с текущей дозой антипсихотиков ( $\beta=0,364$ , 95% ДИ: 0,336–0,394), плохим ответом на терапию ( $\beta=0,136$ , 95% ДИ: 0,099–0,173), отягощенной наследственностью по биполярному расстройству ( $\beta=0,227$ , 95% ДИ: 0,182–0,251) и полипрагмазией ( $\beta=0,438$ , 95% ДИ: 0,397–0,478).

Таким образом, конструктивная валидность двухфакторной модели с шестью конкретными факторами была подтверждена с помощью индексов статистического соответствия. На общий фактор психоза пришлась большая часть дисперсии симптомов, он был фактором, наиболее часто связанным с внешними показателями, объяснял 54% их вариации. Все это позволяет рассматривать общий фактор как ключевой конструкт психотической патологии. Наблюдаемый характер связи общего фактора с внешними валидаторами позволяет предположить, что он может указывать как на психотические расстройства, связанные с развитием нервной системы, так и служить маркером общей тяжести заболевания. Кроме того, эти результаты в целом согласуются с гипотезой о том, что общий фактор психоза может находиться на крайнем пределе тяжести общего психопатологического фактора<sup>8</sup>.

Несмотря на то, что он не является эксплицитным компонентом психиатрической нозологии, общий фактор психоза обеспечивает организационную модель для понимания психотических расстройств, что может иметь важное значение для прогнозирования соответствующих факторов риска и клинических особенностей<sup>9</sup>. Хотя прямая причинная интерпретация невозможна, внешние корреляты общего фактора психоза могут иметь ценность для клинической практики.

Оценка общего фактора может позволить идентифицировать предрасполагающие переменные и клинические особенности у пациентов с психотическими расстройствами, которым были бы полезны более тщательный клинический мониторинг и, вероятно, индивидуальные терапевтические вмешательства. Например, высокий балл по общему фак-

тору, независимо от диагностических категорий, может стать предупреждением для врача о широком диапазоне неблагоприятных клинических исходов.

Исследование проведено при финансовой поддержке Министерства экономики, промышленности и конкурентоспособности Испании (the Spanish Ministry of Economy, Industry and Competitiveness) (грант PI16/02148) и Регионального правительства Наварры (the Regional Government of Navarra) (грант 31/17).

**Victor Peralta<sup>1,2</sup>, Gustavo J. Gil-Berrozpe<sup>2,3</sup>, Ana Sánchez-Torres<sup>2,3</sup>, Manuel J. Cuesta<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Mental Health Department, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Navarra, Spain;

<sup>2</sup>Navarrabiomed and Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Navarra, Spain;

<sup>3</sup>Psychiatry Service, Complejo Hospitalario de Navarra, Navarra, Spain

Перевод: к.м.н. Павлова-Воинкова (Санкт-Петербург)

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

#### Библиография

1. Kotov R, Jonas KG, Carpenter WT et al. World Psychiatry 2020;19:151-72.
2. Bornoalova MA, Choate AM, Fatimah H et al. Biol Psychiatry 2020;88:18-27.
3. Moore TM, Kaczkurkin AN, Durham EL et al. J Abnorm Psychol 2020;129: 677-88.
4. Reininghaus U, Priebe S, Bentall RP. Schizophr Bull 2013;39:884-95.
5. Reininghaus U, Bohnke JR, Chavez-Baldini U et al. World Psychiatry 2019; 18:67-76.
6. Peralta V, Gil-Berrozpe GJ, Librero J et al. Schizophr Bull Open 2020;1: sgaa008.
7. Andreasen NC, Flaum M, Arndt S. Arch Gen Psychiatry 1992;49:615-23.
8. Caspi A, Moffitt TE. Am J Psychiatry 2018;175:831-44.
9. Lahey BB, Krueger RF, Rathouz PJ et al. World Psychiatry 2017;16:142-4.

DOI:10.1002/wps.20879

# Этический кодекс WPA для применения в психиатрии

Appelbaum PS, Tyano S. The WPA Code of Ethics for Psychiatry. *World Psychiatry*. 2021;20(2):308-309. DOI: 10.1002/wps.20861

В октябре 2020 года Генеральная ассамблея WPA приняла первый в истории Ассоциации Этический Кодекс<sup>1</sup>. Этот документ разрабатывался участниками Постоянного комитета по этике и рецензированию в течение 10 лет с участием сообществ психиатров из разных стран, прежде чем была написана и принята финальная версия. Кодекс состоит из четырех разделов, охватывающих этические вопросы в основных областях психиатрии: клиническая практика, образование, исследовательская работа и участие психиатров в организации здравоохранения, в том числе в области психиатрии. Кодекс теперь является официальным постановлением WPA касательно психиатрической этики, заменяя в этой роли Мадридскую декларацию.

Потребность в составлении Этического Кодекса была продиктована неудовлетворенностью существующими этическими документами WPA; попытки создать такое постановление, начиная с Гавайской декларации 1977 года и заканчивая Мадридской декларацией 1996 года, не полностью охватывали основные области психиатрической этики. Таким образом, им недоставало одного из основных атрибутов этического кодекса – системного подхода к определению параметров профессионального этического поведения<sup>2</sup>. Чтобы обеспечить полный охват всех основных областей психиатрической этики, Постоянный комитет по этике и анализу начал свою работу со сбора всех существующих документов WPA, касающихся этики, а также этических кодексов, принятых в психиатрических обществах разных стран.

Были обобщены и организованы в соответствующие разделы ключевые вопросы, особенно если они освещались в нескольких разных источниках, что указывает на их актуальность во всемирном масштабе, а также были определены подходы, отражающие общепринятые этические принципы. В каждой из четырех областей психиатрической деятельности, указанных выше, положения Кодекса были организованы вокруг пяти принципов медицинской этики: милосердия, уважения к пациентам (их автономии), непричинения вреда, стремления улучшить стандарты психиатрической практики и применять знания и опыт

специалистов в области психического здоровья во благо общества (в частности, стремиться к справедливости в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с психическими расстройствами). Полученный в результате проект Кодекса был затем рассмотрен Исполнительным комитетом WPA и исправлен в соответствии с его комментариями, а затем разослан всем обществам-членам ассоциации, чтобы они также смогли принять участие в его разработке. После первоначального обсуждения документа на Генеральной ассамблее WPA в Берлине в 2017 г. были уточнены его цели, и окончательная его версия была одобрена Исполнительным комитетом и Генеральной ассамблеей в 2020 г.

Как и другие кодексы профессиональной этики, новый Кодекс WPA выполняет несколько функций<sup>2</sup>. Отдельные психиатры, особенно в странах, где национальные психиатрические общества еще не сформулировали этические кодексы, могут руководствоваться Кодексом WPA, когда сталкиваются с этическими проблемами в своей профессиональной деятельности. Общественность, а также представители других медицинских специальностей и иных профессий из области здравоохранения могут опираться на Кодекс, чтобы сформулировать ожидания от взаимодействия с психиатрами. Общества-члены WPA могут сравнить свои кодексы с новым Кодексом WPA, чтобы устранить возможные пробелы, а психиатрические общества, которые еще не имеют собственного этического кодекса, могут опираться в его разработке на Кодекс WPA. Кроме того, Кодекс осведомляет государственные правительства об этических границах психиатрической практики и предоставляет поддержку психиатрам, которых могут заставить действовать неэтично в политических целях.

Кодекс WPA не стремится заменить национальные этические кодексы, которые могут быть лучше адаптированы к конкретным обстоятельствам страны и учитывать ее общественные ценности. Однако обществам-членам WPA предлагается одобрить общие принципы, заложенные в Кодексе WPA, и подтвердить, что внутренние кодексы им не противоречат. Это позволит отдельным врачам по-прежнему подчиняться положениям националь-

ных кодексов, оставаясь в русле мировой практики.

Мы призываем психиатров ознакомиться с Кодексом, который легко найти в сети Интернет<sup>1</sup>. Его положения сформулированы как положительные утверждения касательно поведения психиатра. Приводим несколько наглядных примеров из каждого раздела:

## Этика в клинической практике психиатрии

- Психиатры признают, что их основная обязанность в условиях клинической практики – заботиться о благополучии своих пациентов в свете наилучших имеющихся данных и клинического опыта.
- Психиатры чутко относятся к потребностям семей пациентов, опекунов и других лиц, на жизнь которых также влияет расстройство пациента. Они проводят психообразование и обеспечивают им поддержку, что позволяет им помогать пациентам справляться со своим расстройством и достигать личные цели. Психиатры признают, что в основе оптимального клинического подхода лежит сотрудничество между пациентами, лицами, осуществляющими уход, и клиницистами, а также другими членами команды, и они стремятся устранить возможные разногласия и поощрять сотрудничество между ними.

## Этика в образовании в области психиатрии

- Психиатры признают обязанность делиться знаниями о биологических, психологических и социальных факторах, определяющих состояние психического здоровья, а также о психиатрической диагностике, лечении и профилактике, системах охраны психического здоровья с ординаторами и студентами, врачами других специальностей и представителями других медицинских специальностей, других профессий в области психического здоровья, а также представителями общественности. К этой обязанности они подходят профессионально, предоставляя актуальные, основанные на фактах знания в данной области.
- Признавая уязвимое положение студентов и ординаторов, их доверие к учителям, психиатры избегают экс-

плуатации в образовательном процессе, например, они не приписывают себе работу, которая выполнена студентами и ординаторами, соизмеряют предъявляемые им требования с уровнем их образования, и не допускают никаких злоупотреблений в отношениях со студентами и учениками.

### Этика в психиатрических исследованиях и публикациях

- Психиатры признают, что исследования и научные публикации имеют принципиальное значение для улучшения качества помощи настоящим и будущим пациентам, а также здоровья населения в целом. Следовательно, они признают свою ответственность в работе по углублению знаний о природе психических расстройств, включая факторы риска и предотвращения их развития, и о подходах к их лечению. Не всем психиатрам будет интересно участвовать в исследованиях лично и не все будут это делать, но каждый должен понимать, уметь интерпретировать и применять результаты исследований, когда это уместно, в соответствии с психиатрической этикой.
- Психиатры представляют результаты своих исследований объективно, уделяя равное внимание как положительным, так и отрицательным результатам, осознавая, с одной сторо-

ны, потенциальную ценность, а с другой – возможную ограниченность выводов, которые могут быть сделаны на основе этих данных.

### Этика в организации здравоохранения в области психиатрии

- Психиатры используют любую возможность для борьбы со стигматизацией психических расстройств в своей профессиональной деятельности и, насколько это возможно, участвуют в деятельности общественно-гигиенического здравоохранения, направленной на дестигматизацию.

Будучи приверженными идеям улучшения психического здоровья, психиатры продвигают справедливое распределение ресурсов, необходимых для профилактики, лечения и реабилитации лиц с психическими расстройствами. Психиатры, в частности, выступают за поддержку благотворительных программ в области психического здоровья, особенно в развивающихся странах, а также в регионах, где система помощи лицам с психическими расстройствами отсутствует или находится в зачаточном состоянии.

WPA признает, что этический кодекс должен быть живым документом, реагирующим на изменения в знаниях о психических расстройствах и подходах к психиатрическому лечению. Бо-

лее того, кодексы профессиональной этики всегда реагировали и на изменения в обществе, которые часто приводили к переосмыслению профессиональных обязательств или изменению баланса между противоречивыми принципами<sup>3</sup>. Следовательно, ожидается, что изменения в Кодекс будут предлагаться обществами-членами и/или Постоянным комитетом по этике и рецензированию и отражены в последующих версиях документа.

### Paul S. Appelbaum<sup>1</sup>, Samuel Tyano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Columbia University, New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA,

<sup>2</sup>Sackler School of Medicine, Tel Aviv University Medical School, Tel Aviv, Israel.

Перевод: Шишкова Т. И. (Москва)

Редактура: к.м.н. Дорофейкова М. В.

(Санкт-Петербург)

### Библиография

1. World Psychiatric Association. Code of Ethics for Psychiatry. <https://www.wpanet.org/policies>.
2. Beyerstein D. In: Winkler E, Coombs JR (eds). Applied ethics: a reader. Hoboken: Wiley, 1993.
3. Backof JF, Martin CL. J Bus Ethics 1991;10:99-110.

DOI: 10.1002/wps.20861

## Повестка будущего президента WPA в отношении общественного психического здоровья

Wasserman D. Future WPA President's public mental health agenda. *World Psychiatry*. 2021;20(2):309-310. DOI: 10.1002/wps.20862

За период пандемии COVID-19 тяжелое всемирное бремя психических расстройств значительно возросло. Еще до ее начала психическими и наркологами расстройствами страдали около миллиарда человек<sup>1</sup>. На самом деле, бремя лежит не только на выявленных пациентах, но и на общей популяции, на которую воздействуют стресс, выгорание, депрессия, тревога и нарушения сна, которые зачастую не выявляются, не лечатся и не предотвращаются<sup>2</sup>. Сейчас на распространенность таких состояний сильно влияет пандемия, в том числе смерти родственников и обусловленное ими горе<sup>3-5</sup>. Многие эти легко предотвратимые состояния оказывают значительное влияние не только на индивидуальное благополучие, но и на экономическое преуспевание всех стран мира.

Несколько широко известных подающих коррекцию факторов вносят значительный вклад в формирование бремени психических расстройств. На первом месте среди них – стигматизация и дискриминация<sup>6,7</sup>. Средовым и социальным факторам общественного психического здоровья на данный момент уделяют недостаточно внимания<sup>8,9</sup>, например, многие специалисты скептически относятся к роли здорового образа жизни. В 2015 году страны-участники ООН включили в план устойчивого развития до 2030 года 17 основных целей, в соответствии с которыми государства должны приложить все возможные усилия ради всеобщего лучшего будущего и здоровья<sup>10</sup>. В то время как возможности реализации отдельных пунктов ограничены, а некоторые из них и вовсе сталкиваются с непреодолимыми препятствиями, они

могут служить в качестве глобального ориентира для действий.

WPA обязана играть важную роль в достижении этих целей, в частности, третьей, «Здоровье и благополучие»: она включает снижение уровня самоубийств как показатель прогресса. Эта задача должна стать для WPA одним из приоритетов. Стигматизация и дискриминация в связи с психическими расстройствами, а также возраст, расовой и этнической принадлежностью, национальностью, религией, полом, сексуальной ориентацией и другими характеристиками, по-прежнему широко распространены. Десятая цель «Борьба с неравенством», подразумевающая, что никто не будет оставлен без внимания, является другой важной задачей WPA. Семнадцатая цель «Партнерство между правительствами, ассоциациями, частным

сектором и обществом» также заслуживает внимания WPA и является принципиальной для достижения более высокого уровня психического здоровья населения в целом. Несомненно, пандемия COVID-19 показала нам, что сотрудничество в сфере общественного здоровья исключительно важно.

Как избранный президент WPA, я планирую сосредоточиться на расширении сотрудничества с агентствами ООН, повышении осведомленности о психическом здоровье среди населения и коллективной работе членов-участников WPA в перечисленных направлениях. Наше профессиональное сообщество должно влиять не только на деятельность ООН, но также на политиков общегосударственного и местного значения. Это может достигаться с помощью обмена опытом через сосредоточение на общих целях активной образовательной и исследовательской деятельности в области общественного психического здоровья, а также повышения качества диагностики и лечения психических расстройств.

Во время своей предвыборной кампании я ознакомилась с серьезными препятствиями, которые были озвучены в процессе общения с представителями национальных психиатрических организаций. Стало очевидно, что, к сожалению, недостаточное знание английского языка серьезно препятствует коммуникации в профессиональном сообществе, а также использованию научных и рекламных материалов в области здравоохранения, которые обычно публикуются только на английском. В связи с этим одна из предложенных мной инициатив – это создание образовательных центров на шести официальных языках Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (арабский, китайский, английский, французский, русский и испанский) для повышения осведомленности в приоритетных для психиатрии областях: диагностика и лечение шизофрении, злоупотребления психоактивными веществами, профилактика депрессии и суицидального поведения. По запросам обществ-членов WPA будут рассмотрены эти и многие другие темы.

Распространение информации об общественном психическом здоровье должно проводиться не только в профессиональном сообществе, но и среди общественности, в рамках сотрудничества с семьями пациентов и организациями по защите их прав. Для это-

го необходимо подготовить соответствующие материалы на нескольких языках, чтобы профессиональные организации разных стран могли помогать локальным сообществам в их стремлении к профилактике и лечению. Я считаю, что формирующееся таким образом сотрудничество должно стать неотъемлемой частью повседневной деятельности психиатров. Лечебные мероприятия и общественные инициативы по укреплению психического здоровья должны идти рука об руку, поддерживая друг друга для достижения оптимальных исходов.

Использование уже существующих материалов, созданных обществами-членами WPA, будет предпочтительным, и по мере необходимости будут создаваться новые материалы, которые нужно будет также адаптировать к культурным особенностям в шести языковых образовательных группах. В идеале распространением материалов будут заниматься студенты, резиденты и другие члены WPA, включая тех, кто уже вышел на пенсию, тем самым позволяя участникам быть послами и менторами для местным и региональным специалистам и программ в сфере психического здоровья.

Мне придает уверенности опыт в налаживании международного сотрудничества в качестве руководителя Департамента общественного здоровья Каролинского института и директора Центра профилактики самоубийств при ВОЗ. В настоящее время я являюсь руководителем и участником многочисленных клинических и общественных проектов по всему миру, особенно связанных с развитием служб психического здоровья и предотвращением самоубийств во время пандемии COVID-19<sup>11</sup>. Я надеюсь, что эта работа может быть расширена.

Я буду рада быть ментором для других членов WPA по мере своих возможностей, чтобы они также могли занять руководящие должности на международном уровне. Знания об общественном психическом здоровье и постоянный диалог между коллегами из разных культурных контекстов играют жизненно важную роль в качестве нашей работы. Кроме того, полезные контакты расширяют кругозор наших сотрудников, что позволяет им становиться лидерами при общении с политиками и местными органами управления, находить единомышленников и привлекать финансирование. В целом моя основная цель – дальнейшее развитие и расширение глобальной сети психиатров в WPA,

которые могли бы занять руководящие должности на местном и международном уровнях, в то время как мы совместными усилиями добиваемся наилучших исходов для всего общества.

Наконец, хочется указать, что планы действий, нынешние и предыдущие проекты WPA создают уникальную платформу для реализации моих намерений. Все происходящие высококачественные проекты WPA заслуживают нашей полной поддержки. Я, как и все мои предшественники, постараюсь применять все свои уникальные способности на благо WPA. Огромной своей удачей я считаю возможность участвовать в проектах по предотвращению самоубийств, что является главной целью моей профессиональной жизни. Я с нетерпением жду возможности наладить коллаборации с членами WPA в реализации сформулированных целей, включая дело своей жизни – предотвращение самоубийств, и надеюсь, что множество новых коллег помогут мне в этой работе<sup>12</sup>.

## **Danuta Wasserman**

WPA President Elect

Перевод: Шишковская Т.И. (Москва)

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

## **Библиография**

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. GBD results tool. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
2. Rehm J, Shield KD. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:10.
3. Adhanom Ghebreyesus T. *World Psychiatry* 2020;19:129-30. 4. Stewart DE, Appelbaum PS. *World Psychiatry* 2020;19:406-7.
5. Wasserman D, Iosue M, Wuestefeld A et al. *World Psychiatry* 2020;19:294-306.
6. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. *Lancet* 2016;3:171-8.
7. Stangl AL, Earnshaw VA, Logie CH et al. *BMC Med* 2019;17:31.
8. World Health Organization . Multisectoral action for mental health. Geneva: World Health Organization, 2019.
9. World Health Organization . Preventing suicide: a global imperative. Geneva: World Health Organization, 2014.
10. United Nations . The 17 goals. New York: United Nations, 2015.
11. National Centre of Suicide Research and Prevention. COVID-19 BIC study to prevent suicide.
12. Wasserman D. Oxford textbook of suicidology and suicide prevention, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2021.

DOI: 10.1002/wps.20862



# Работа секретариата WPA в период пандемии COVID-19

Morozov P.V. WPA Secretariat's work during the COVID-19 pandemic. *World Psychiatry*. 2021;20(2):310-311. DOI: 10.1002/wps.20863

Пандемия COVID-19 неизбежно повлияла на жизнь крупнейшей психиатрической организации в мире, Всемирной Психиатрической Ассоциации (WPA), которая объединяет более 250 000 специалистов из 121 страны и представляет 145 национальных обществ психиатров<sup>1</sup>.

Задача, которую президент и Исполнительный комитет WPA поставили передо мной как новым Генеральным секретарем WPA, состоит в том, чтобы реорганизовать работу Секретариата с учетом сегодняшних реалий, оптимизировать ее, пересмотреть должностные обязанности и выделить приоритеты. Необходимо было провести реструктуризацию всего процесса коммуникации; определить перспективы развития, стратегии и координацию наших медиаресурсов; а также внедрить и использовать новые цифровые технологии, включая оперативное управление нашим веб-сайтом ([www.wpanet.org](http://www.wpanet.org))<sup>2,3</sup>.

Следующая по важности задача – улучшить коммуникацию с 18 региональными представителями. Со многими я уже был знаком по прежней совместной работе в WPA или по другим совместным проектам. Уверен, что шестилетний опыт работы в такой должности тоже мне в этом поможет. Еще одна важная и трудоемкая миссия Секретариата – работа с обществами-членами WPA<sup>4</sup>. Формально их 145, но не все достаточно активны, не все регулярно платят взносы, а с некоторыми мы просто потеряли связь. Поэтому мы с региональными представителями собираемся провести «инвентаризацию» информационной базы обществ-членов WPA. Тесное общение с ними – одна из основ слаженной работы организации.

Также Секретариат WPA должен будет обратить внимание на необходимое для эффективной работы материально-техническое обеспечение Исполнительного комитета<sup>4</sup>. Сюда относятся подготовка материалов для встреч; проверка и утверждение отчетов; многие другие повседневные, рутинные дела. Как Генеральный секретарь WPA, я также обязан обеспечивать эффективную работу Совета WPA, постоянно поддерживая связь с его председателем. Помимо этого, в обязанности Генерального секретаря также входит руководство Аккредитационным комитетом, который начинает активную работу в предвыборный период.

Важным компонентом предстоящей мне работы будет участие в работе постоянных комитетов WPA<sup>5</sup> по планированию, публикациям, образованию, секциям, научным собраниям, этике и финансированию. Надеюсь, что мой трехлетний опыт работы в Комитете по планированию поможет мне в этом преуспеть.

В настоящее время все наши усилия сосредоточены на реализации Плана WPA на 2020–2023 гг.<sup>6</sup> Успех его реализации во многом будет зависеть от хорошо скоординированного взаимодействия всех компонентов структуры WPA, и Секретариат призван ей в этом помочь.

К ключевым аспектам Плана можно отнести продвижение психиатрии как медицинской специальности в клинической, академической и исследовательской областях, а также продвижение общественного психического здоровья в качестве руководящего ее принципа; стремление подчеркнуть особую роль психиатров в работе с другими специалистами в области здравоохранения, общественного здравоохранения, юридических и социальных организаций, участвующих в судьбе пациентов; обеспечение позитивного взаимодействия WPA с обществами-членами WPA и другими компонентами организации, специалистами в области психического здоровья и медицинскими работниками в общем.

Мы выделили шесть разделов Плана на 2020–2023 гг., а именно: общественное психическое здоровье; психическое здоровье детей, подростков и молодежи; изучение коморбидности психических расстройств; развитие и укрепление партнерских отношений с психиатрическими и другими организациями с перспективой совместной работы; наращивание потенциала и расширение образования в области глобального и общественного психического здоровья; продолжение исполнения и завершение предыдущих планов WPA<sup>7,8</sup>.

Я планирую помочь Президенту в поиске образовательных грантов и фондов, а также в подготовке и мониторинге конкретных предложений для спонсоров. Я также помогу найти места для региональных и тематических конгрессов. Кроме того, я планирую подготовить отчет о важности постоянного сотрудничества со средствами массовой информации, чтобы изучить

возможности создания рабочей группы или секции для разработки устава отношений с прессой. Конечная цель – подписать хартию с Международной ассоциацией прессы.

Укрепление психического здоровья и повышение популярности психиатрии как медицинской специальности входят в число целей Плана WPA. Я намерен подать в Исполком рабочие материалы по этому направлению. Я также планирую проводить регулярные выступления в средствах массовой информации с целью популяризации психиатрии как медицинской специальности в клинической, академической и исследовательской областях, для пропаганды психического здоровья населения в качестве одного из руководящих принципов здравоохранения, а также для распространения информации о деятельности WPA.

Что касается партнерства с другими профессиональными организациями в области психического здоровья, я собираюсь участвовать в качестве наблюдателя в работе Генеральной Ассамблеи и Исполнительного комитета Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сотрудничать с Всемирной медицинской ассоциацией и – в качестве члена Совета Европейской психиатрической ассоциации и одного из основателей Европейского колледжа нейропсихофармакологии (ECNP) – работать над развитием отношений с этими сообществами.

Используя свой опыт работы в ВОЗ и ECNP, я также планирую внести свой вклад в достижение цели Плана по «Продвижению научно обоснованной психофармакотерапии». Кроме того, я планирую продолжить работу в Экспертной группе WPA по COVID-19 и помощи лицам с психическими заболеваниями в этот период.

Уверен, что WPA успешно преодолевает трудности, связанные с нынешним критическим положением, и продолжит свою эффективную работу. Секретариат WPA приложит к этому все усилия, и надеется на всестороннюю поддержку со стороны всех компонентов Ассоциации.

**Petr V. Morozov**

<sup>1</sup>WPA Secretary General

Перевод: Шишкова Т.И. (Москва)  
Редактура: к.м.н. Дорофейкова М.В.  
(Санкт-Петербург)

## Библиография

1. Herrman H. World Psychiatry 2020;19:404-6.
2. Kallivayalil RA. World Psychiatry 2020;19:407-8.
3. Kallivayalil RA. World Psychiatry 2020;19:124.
4. Kallivayalil RA. World Psychiatry 2019;18:239.
5. Herrman H. World Psychiatry 2019;18:368-9.
6. Javed A. World Psychiatry 2020;19:411-2.
7. Herrman H. World Psychiatry 2019;18:113-4.
8. Bhugra D. World Psychiatry 2014;13:328. DOI: 10.1002/wps.20864

# План секретариата WPA по научным конференциям в период с 2020 по 2023 год

Pi EH. Plan of the WPA Secretary for Scientific Meetings for the triennium 2020-2023. *World Psychiatry*. 2021;20(2):311-312. DOI: 10.1002/wps.20864

Избрание на должность секретаря WPA по научным собраниям и вступление в Исполнительный комитет WPA было для меня большой честью. Я намерен сделать все возможное, чтобы продвигать миссию WPA, и с нетерпением жду возможности внести свой вклад в достижения и успех Ассоциации, поддерживая и защищая ее членов, а также продвигая улучшение качества помощи, образование и исследовательскую работу в области психиатрии во всем мире<sup>1,2</sup>.

Предполагается, что секретарь WPA по научным собраниям: а) будет работать совместно с Исполнительным комитетом и Секретариатом, чтобы контролировать и координировать все официальные научные собрания WPA и управлять заявками на участие WPA в совместном спонсорстве научных встреч; б) нести ответственность за разработку предложений о проведении Всемирных конгрессов психиатрии и других научных встреч WPA в соответствии с политикой Ассоциации; в) оказывать помощь во всех аспектах организации всемирных конгрессов и других научных собраний WPA<sup>3</sup>.

Цели WPA по проведению научных собраний, утвержденные Исполнительным комитетом в мае 2019 года, заключаются в следующем: а) стимулировать обмен информацией между психиатрами из разных стран путем создания сетей взаимодействия, обучения психиатров, начинающих свою карьеру, и развития практики наставничества<sup>4</sup>; б) способствовать непрерывному обучению различных категорий работников в сфере психического здоровья, предоставляя новейшую научную информацию<sup>5</sup>; в) расширять обмен опытом и сотрудничество внутри сообщества психиатров, а также с другими специалистами, правительствами и партнерами по развитию во всех странах мира; г) стимулировать совместные исследования путем налаживания связей между психиатрами и другими лицами, заинтересованными в исследованиях, из разных стран; д) укреплять связи между обществами-

членами WPA, WPA и международными и региональными психиатрическими организациями; е) обеспечить видимость психиатрии на национальном и международном уровнях; ж) поспособствовать внесению средств в фонды WPA.

Постоянный комитет WPA по научным собраниям продолжит реализацию этих задач и выполнение функций WPA, связанных с конгрессами и совместно спонсируемыми собраниями, путем: а) повышения научного качества этих собраний с помощью актуальных презентаций; б) работы в тесном сотрудничестве с секретарем WPA по образованию и генеральным секретарем по предоставлению кредитов непрерывного медицинского образования (НМО) на собраниях WPA; в) работы в тесном сотрудничестве с секретарем WPA по финансам для улучшения финансовых доходов и стабильности WPA посредством спонсируемых мероприятий; г) увеличения количества встреч, совместно спонсируемых WPA, с участием всех четырех регионов и восемнадцати зон WPA, охватывающих страны с высоким, средним и низким уровнем доходов; е) распространения информации, знаний, образовательных программ и опыта WPA во всех регионах WPA в рамках совместной деятельности с научными секциями Ассоциации<sup>6,7</sup>; ж) концентрации на научно обоснованных данных в презентациях, ориентированных на исследования и обучение; з) решения проблем психического здоровья во время и после эры COVID-19<sup>8,9</sup>.

С самого начала текущего трехлетнего периода 2020–2023 годов пандемия COVID-19 расстроила работу медицинских конференций, запланированных по всему миру. Несмотря на эти неопределенные, непредсказуемые и беспрецедентные времена, WPA стремится проявлять внимательность и уважение не только к тем, кто пострадал от COVID-19, но и к нашей собственной безопасности и благополучию<sup>10</sup>. На основании тщательного

мониторинга и глобальной оценки риска пандемии COVID-19 под эгидой Всемирной организации здравоохранения ряд наших конгрессов и совместных встреч был отменен, отложен или преобразован в инновационные онлайн-форматы.

В настоящее время трудно предсказать, когда пандемия будет смягчена и мы сможем безопасно путешествовать и возобновить личные встречи, не ставя под угрозу свое здоровье и здоровье других людей. Мы будем внимательно следить за будущим развитием пандемии COVID-19 и старательно вносить соответствующие и разумные корректировки в планирование будущих конгрессов. WPA не поддастся «пандемической усталости» и не свернет со своего пути, а будет двигаться вперед.

Ассоциация выражает уверенность, что, работая в тесном сотрудничестве, мы сможем противостоять современным вызовам и успешно их преодолеть. Мы надеемся, что пандемия останется позади, и, определяя цели на 2021 год и последующий период, мы принимаем во внимание проблемы прошедшего года, особенно вопросы психического здоровья во время пандемии COVID-19, и только после их рассмотрения разрабатываем дальнейшую стратегию. Мы предлагаем опираться на пример организации и перенять предложенные ей новые нормы постковидной эпохи.

Самым первым научным мероприятием WPA в новом трехлетнем периоде стал Тематический конгресс по межсекторальному сотрудничеству под названием «Психологическая травма: глобальное бремя психического и физического здоровья», который проходил с 11 по 13 декабря 2020 года. Далее перечислены конгрессы WPA, которые уже были проведены или еще проводятся, подтвержденные или пока только предложенные: Всемирный психиатрический конгресс «Психиатрия в беспокойном мире», который состоялся в период с 10 по 13 марта 2021 года; Региональный конгресс «Междисциплинарный подход к коморбид-

ным заболеваниями в психиатрии: от научных исследований к комплексной помощи», проходивший с 16 по 18 мая 2021 года, Санкт-Петербург, Россия; Региональный конгресс «Психопатология в переходный период», который состоялся в Киеве, Украина, с 7 по 9 июля 2021 года; Всемирный психиатрический конгресс «Новый мир, новые вызовы психиатрии и психическому здоровью», который состоится в Картахене, Колумбия, с 18 по 21 октября 2021 года; Всемирный конгресс психиатрии, который состоится в Бангкоке, Таиланд, с 3 по 6 августа 2022 года; и Тематический Конгресс, запланированный в Москве, Россия, на октябрь 2022 года.

До тех пор, пока мир не оправится от пандемии, а путешествия и личные встречи не станут вполне безопасны-

ми, существует вероятность, что будущие конгрессы и встречи будут переведены в виртуальный или «гибридный» формат. WPA призывает представителей каждой зоны продумать тематическую и/или региональную встречу в сотрудничестве с другими зонами. Этот подход дает реальную возможность наладить профессиональные связи между зонами. Мы же обязуемся регулярно предоставлять информацию о новых запланированных WPA встречах.

### Edmond H. Pi

WPA Secretary for Scientific Meetings

Перевод: Шишкова Т.И. (Москва)

Редактура: к.м.н. Дорофейкова М.В.

(Санкт-Петербург)

### Библиография

1. Javed A. World Psychiatry 2020;19:411-2.
2. Hermann H. World Psychiatry 2020;19:404-6.
3. Okasha T. World Psychiatry 2013;12:182-3.
4. Pinto da Costa M. World Psychiatry 2020;19:127-8.
5. Ng RMK. World Psychiatry 2020;19:257-8.
6. Schulze TG. World Psychiatry 2020;19:123-4.
7. Bertelli MO, Salvador-Carulla L, Munir KM et al. World Psychiatry 2020;19:260.
8. Adhanom Ghebreyesus T. World Psychiatry 2020;19:129-30.
9. Unützer J, Kimmel RJ, Snowden M. World Psychiatry 2020;19:130-1.
10. Stewart DE, Appelbaum PS. World Psychiatry 2020;19:406-7.

DOI: 10.1002/wps.20864

## Отчет секретаря WPA по вопросам образования

Ng RMK. Update from the WPA Secretary for Education. *World Psychiatry*. 2021;20(2):312-313. DOI: 10.1002/wps.20865

2020 год был очень сложным. Пандемия COVID-19 отрицательно сказалась на физическом и психическом здоровье практически во всем мире. Ожидается рост спроса на психиатрическую помощь. Однако, учитывая ограниченные возможности психиатрической помощи, особенно в странах с низким и средним уровнем доходов, вероятно, что многие нуждающиеся не получат ее в должном объеме<sup>1,2,3,4,5</sup>.

Один из пунктов 6-го Плана действий WPA на текущий трехлетний период – расширение возможностей психиатрической помощи во всем мире. Принципиальным условием для этого является образование и обучение клиническим данным и навыкам, основанным на принципах доказательной медицины. А поскольку доступ в интернет и к личному смартфону имеют сейчас все больше людей, одним из приоритетов в планах секретаря WPA является образование, основанное на Интернет-технологиях.

WPA недавно смогла приобрести лицензию платформы управления обучающимися курсами (learning management platform, «LMS»), реорганизовать и обновить некоторые из своих многочисленных учебных материалов, нанять координатора по обучению на неполный рабочий день и разработать несколько новых учебных онлайн-модулей для LMS при поддержке экспертов из различных комитетов Ассоциации.

Эти модули на образовательном портале WPA, который можно найти на веб-сайте Ассоциации (www.wpanet.

org), предоставляют специалистам в области психического здоровья во всем мире (особенно в странах с низким и средним уровнем доходов) новые возможности для обучения и повышения квалификации, обновления знаний и навыков. В частности, нам удалось разработать модули по нескольким принципиально важным темам — например, по вопросам телепсихиатрии, насилия со стороны сексуального партнера, базовой психотерапии. Мы надеемся, что такое повышение уровня знаний в этих сферах будет способствовать укреплению психического здоровья и расширению доступа к медицинской помощи, особенно в группах населения, не получающих, как правило, должного медицинского обслуживания.

В течение нескольких дней после запуска системы более 1000 психиатров зарегистрировались для доступа к нашим учебным материалам (что более чем вдвое превышает нашу первоначальную техническую подписку). Более 3000 посетителей веб-сайта читают новости WPA, связанные с образовательным порталом, и около 4000 просматривают веб-страницу образовательного портала. Достаточно обширна география зарегистрированных пользователей: в ней представлены около 50 стран.

Быстро стало понятно, что образовательный портал WPA будет играть крайне важную роль в нашей будущей работе, а также в работе 145 общественных членов Ассоциации и наших партне-

ров в области психического здоровья. Мы постараемся сохранить импульс, который сподвиг нас на запуск портала, и обеспечить этому проекту устойчивое развитие в будущем. В следующем году WPA также планирует продолжить разработку и расширить количество доступных учебных материалов, заказать новые материалы по развивающимся областям и вопросам, расширить функциональные возможности поиска и языковые возможности системы, усовершенствовать процесс регистрации и разнообразить уже имеющуюся информацию.

Помимо дидактического обучения с помощью модулей, доступных на образовательном портале WPA, очевидно, что для воплощения клинических знаний в реальных навыках ухода за пациентами необходимы также практические занятия. В этом отношении еще одним важным текущим проектом является дальнейшее развитие волонтерской программы WPA<sup>7</sup>. Из-за ограниченных возможностей перемещения, связанных с COVID-19, в 2021 году больше внимания будет уделяться онлайн-волонтерству.

Благодаря личному онлайн-взаимодействию с экспертами-добровольцами участники из принимающих организаций получают разъяснения по лекциям в реальном времени, смогут участвовать в Q&A-сессиях, отработке клинических навыков с разыгрыванием клинических ситуаций, а также смогут получить обратную связь от руководителя об уровне их клиниче-



ской практики. Учитывая потенциальные выгоды для волонтеров и организуемых эти встречи участников, эта образовательная инициатива была поддержана WPA, и для нее была создана отдельная рабочая группа.

В данную рабочую группу вошли эксперты по волонтерству из разных стран, и недавно она подготовила руководство для волонтеров и критерии их отбора, определила роли и обязанности в волонтерских и принимающих организациях, а также роль WPA в этом процессе – консультативную и поддерживающую. На данный момент

рабочая группа планирует провести пилотный волонтерский проект, чтобы протестировать и скорректировать организационные недостатки, и в целом оценить впечатления от проекта и его эффективность. Эти и другие интересные разработки вскоре будут доступны на веб-сайте WPA.

### **Roger M.K. Ng**

WPA Secretary for Education

Перевод: Шишкова Т. И. (Москва)

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

### **Библиография**

1. Adhanom Ghebreyesus T. *World Psychiatry* 2020;19:129-30.
2. Stewart DE, Appelbaum PS. *World Psychiatry* 2020;19:406-7.
3. Wasserman D, Iosue M, Wuestefeld A et al. *World Psychiatry* 2020;19:294-306.
4. Wang Q, Xu R, Volkow ND. *World Psychiatry* 2021;20:124-30.
5. De Hert M, Mazereel V, Detraux J et al. *World Psychiatry* 2021;20:54-5.
6. Javed A. *World Psychiatry* 2020;19:411-2.
7. Ng RMK. *World Psychiatry* 2020;19:257-8.

DOI: 10.1002/wps.20866

## **Всемирная сеть клинической практики ВОЗ и внедрение МКБ-11**

Piegari G. The WHO's Global Clinical Practice Network and the ICD-11 implementation. *World Psychiatry*. 2021;20(2):313-314. DOI: 10.1002/wps.20866

WPA – одна из профессиональных организаций, сотрудничающих с Глобальной сетью клинической практики Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), конечной миссией которой является улучшение психиатрической помощи и услуг во всем мире (<https://gcp.network>).

В эту сеть на данный момент входят более 16 000 клиницистов из 159 стран (51% психиатров, 30% психологов; 40% из Европы, 25% из Западной части Тихого океана, 24% из Америки, 5% из Юго-Восточной Азии, 3% из Восточного Средиземноморья и 3% из Африки; 63% из стран с высоким доходом, 37% из стран со средним и низким доходом).

Сеть сотрудничает с Департаментом психического здоровья и употребления психоактивных веществ ВОЗ в исследованиях, которые послужили основой для разработки главы МКБ-11 о психических и поведенческих расстройствах. В частности, Сеть участвовала в полевых испытаниях в Интернете, в которых сравнивали межэкспертную надежность и клиническую полезность для нескольких диагностических групп в МКБ-11 и МКБ-10.

Сетевое исследование, посвященное диагностическим рекомендациям МКБ-11 для расстройств, специфически связанных со стрессом<sup>1</sup>, показало, что внесение в этот список посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и пролонгированной реакции горя представляет собой значительный прогресс по сравнению с МКБ-10. Клиницисты легко дифференцировали эти расстройства с нормой и похожими состояниями. ПТСР и

расстройство адаптации врачи также дифференцировали лучше, действуя по новым рекомендациям. При этом участникам было трудно отделить симптомы повторного переживания травмы в настоящем и обычные воспоминания при посттравматическом стрессе, что привело авторов к идее пересмотреть этот фрагмент рекомендаций. Таким образом, одна из важнейших особенностей этого и других полевых испытаний МКБ-11 – проведение их до окончательной доработки текста и учет полученной информации при подготовке итогового варианта.

Другое сетевое исследование, посвященное диагностическим рекомендациям МКБ-11 для расстройств кормления и пищевого поведения<sup>2</sup>, обнаружило, что добавление новых категорий расстройства пищевого поведения и отдельного паттерна избегания/ограничения приема пищи (avoidant-restrictive food intake disorder, ARFID) значительно повысило согласие экспертов при постановке диагнозов этой группы по сравнению с МКБ-10. Кроме того, для всех диагностических категорий клиницисты оценили клиническую применимость рекомендаций МКБ-11 (простоту использования, точность соответствия, диагностическую достоверность и ясность) как более высокую, чем в случае МКБ-10. Тем не менее результаты исследований выявили определенные недоработки, и в окончательную версию диагностического руководства было внесено несколько изменений: например, в определение ремиссии при анорексии были добавлены дополнительные классификаторы, связанные

с недостаточным весом, а также внесено уточнение, что субъективное переживание потери контроля над приемом пищи и связанный с этим дистресс являются диагностическими признаками переедания, даже если при этом человек не потребляет объективно большое количество пищи.

В настоящее время сеть Интернет служит катализатором для сотрудничества во многих других исследованиях, и внедрение МКБ-11 – один из таких проектов.

Глава МКБ-11 о психических и поведенческих расстройствах была единогласно принята 72-й сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения в Женеве 25 мая 2019 г., хотя подсчет статистики здравоохранения на основе новой классификации начнется в государствах-членах ВОЗ только с 1 января 2022 года.

Нововведения и изменения этой главы были подробно освещены в статье, опубликованной ранее в нашем журнале<sup>3</sup>; участие ВПА в разработке главы было также описано ранее<sup>4,5,6</sup>. На страницах журнала также обсуждались некоторые спорные вопросы (например, роль размерного подхода), которые также повлияли на окончательную версию документа<sup>7,8,9,10,11,12</sup>.

В настоящее время продолжается работа по переводу главы МКБ-11, касающейся психических и поведенческих расстройств, на разные языки и обучению профессионалов, которым предстоит ее применять. Образовательные курсы были проведены на 18-м и 19-м Всемирных конгрессах психиатрии (Мехико, Мексика, 27–30



сентября 2018 г.; Лиссабон, Португалия, 21–24 августа 2019 г.), а также в рамках расширенного 20-часового онлайн-курса, приуроченного к 29-му Конгрессу Европейской психиатрической ассоциации в апреле 2021 года. Этот учебный курс был организован Сотрудничающим центром ВОЗ в Неаполе. Участие в нем приняли 150 психиатров (отобранных из почти 500 заявителей) из 78 стран.

На 19-м Всемирном психиатрическом конгрессе было проведено пленарное заседание, посвященное внедрению новой классификационной системы, а именно вопросам ее интеграции в сферу законодательства, политики, организации здравоохранения и в информационную инфраструктуру каждой отдельной страны. К.М. Пайк из Колумбийского университета в Нью-Йорке продемонстрировал множество методов, разработанных для обучения широкого круга специалистов в области здравоохранения по

всему миру. М. Май на совместном заседании с Дж. Ридом, координатором процесса разработки новой системы, подвел итоги о том, какие уроки нам следует извлечь из внедрения ранее разработанных систем классификации.

В сессии было подчеркнуто тесное сотрудничество между ВОЗ и WPA на всех этапах разработки и тестирования главы МКБ-11 о психических и поведенческих расстройствах, а также необходимость долгосрочного партнерства для внедрения новой диагностической системы.

### **Giuseppe Piegari**

WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health, University of Campania L. Vanvitelli, Naples, Italy.

Перевод: Шишковская Т.И. (Москва)

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

### **Библиография**

1. Keeley JW, Reed GM, Roberts MC et al. *Int J Clin Health Psychol* 2016;16:109-27.
2. Claudino AM, Pike KM, Hay P et al. *BMC Med* 2019;17:93.
3. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
4. Giallonardo V. *World Psychiatry* 2019;18:115-6.
5. Pocaí B. *World Psychiatry* 2019;18:371-2.
6. Perris F. *World Psychiatry* 2020;19:263.
7. van Os J, Guloksuz S, Vijn TW et al. *World Psychiatry* 2019;18:88-96.
8. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
9. Forbes MK, Wright AGC, Markon KE et al. *World Psychiatry* 2019;18:272-3.
10. Kotov R, Jonas KG, Carpenter WT et al. *World Psychiatry* 2020;19:151-72.
11. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.
12. Sanislow CA. *World Psychiatry* 2020;19:311-2.

DOI: 10.1002/wps.20866

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  
СОЮЗА ОХРАНЫ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ**



